

# Detecção de antígenos no diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 usando imunoensaios

Orientação provisória

11 de setembro de 2020

**OPAS**



Organização  
Pan-Americana  
da Saúde



Organização  
Mundial da Saúde  
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS AMÉRICAS

## Retrospectiva

Desde o início da pandemia de COVID-19, os laboratórios têm usado testes de amplificação de ácido nucleico (em inglês, *nucleic acid amplification tests - NAATs*), tais como ensaios de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (em inglês, *real time reverse transcription polymerase chain reaction - rRT-PCR*), para detectar SARS-CoV-2, o vírus que causa a doença. Em muitos países, o acesso a essa forma de teste tem sido um desafio. Continua a busca para desenvolver testes diagnósticos confiáveis, porém mais baratos e mais rápidos, que detectem antígenos específicos para infecção por SARS-CoV-2. Os testes de diagnóstico de detecção de antígenos são projetados para detectar diretamente as proteínas do SARS-CoV-2 produzidas pela replicação do vírus nas secreções respiratórias e foram desenvolvidos como testes laboratoriais e para uso próximo ao paciente, os assim chamados testes de diagnóstico rápido ou TDRs. O cenário de desenvolvimento de diagnóstico é dinâmico, havendo quase uma centena de empresas que desenvolvem ou fabricam testes rápidos para detecção de antígenos do SARS-CoV-2. (1)

Este documento oferece conselhos sobre o papel potencial dos TDRs de detecção de antígenos (Ag-TDR) no diagnóstico de COVID-19 e a necessidade de uma seleção cuidadosa dos testes. As informações deste documento sobre Ag-TDRs atualizam as orientações que foram incluídas no Informe Científico intitulado [Aconselhamento da OMS sobre o uso de testes de imunodiagnóstico para COVID-19 no local de atendimento](#) publicado em 8 de abril de 2020. As orientações sobre o uso de Ag-TDRs serão atualizadas regularmente à medida que novas evidências forem disponibilizadas.

A maioria dos Ag-TDRs para COVID-19 usa um método de imunodetecção de fluxo lateral, do tipo sanduíche, simples de usar, comumente empregado para testes de HIV, malária e gripe. Os Ag-TDRs são geralmente compostos de um cassete de plástico com poços para a amostra e o tampão, uma fita de matriz de nitrocelulose, com uma linha de teste com um anticorpo específico para complexos antígeno-anticorpo-alvo e uma linha de controle com um anticorpo específico para conjugados de anticorpos. No caso dos TDRs do SARS-CoV-2, o analito-alvo é frequentemente a proteína do nucleocapsídeo do vírus, preferida por causa de sua relativa abundância. Normalmente, todos os materiais necessários para a realização do teste, inclusive os materiais de coleta de amostras, são fornecidos no *kit* comercial, com exceção de um cronômetro.

Depois de coletar a amostra respiratória e aplicá-la na fita de teste, os resultados são lidos pelo operador em 10 a 30 minutos

com ou sem o auxílio de um instrumento leitor. O uso de um leitor padroniza a interpretação dos resultados do teste, reduzindo a variância na interpretação do ensaio por diferentes operadores, mas requer equipamento auxiliar. A maioria dos testes fabricados atualmente requer amostras de esfregaço nasal ou nasofaríngeo, mas as empresas estão realizando estudos para avaliar o desempenho de seus testes usando tipos de amostra alternativos, como saliva, fluido oral e sistemas de coleta de amostra a fim de potencialmente expandir as opções de uso e facilitar a realização de testes eficientes e seguros. Geralmente, a facilidade de uso e o rápido tempo de resposta dos Ag-TDRs oferecem o potencial de expandir o acesso aos testes e diminuir os atrasos no diagnóstico, passando ao uso de testes descentralizados em pacientes com sintomas iniciais. A desvantagem em relação à simplicidade de operação dos Ag-TDRs é uma diminuição na sensibilidade em comparação com o NAAT. Muito poucos Ag-TDRs para SARS-CoV-2 foram submetidos a uma inspeção regulatória rigorosa. Apenas quatro testes receberam a Autorização de Uso de Emergência (AUE) da *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, e outros dois testes foram aprovados pela Agência de Dispositivos Médicos e Farmacêuticos do Japão. Apenas três empresas enviaram documentos para o procedimento da Lista de Uso de Emergência (LUE) da OMS. (2, 3)

Os dados sobre a sensibilidade e especificidade dos Ag-TDRs atualmente disponíveis para SARS-CoV-2 procedem de estudos que variam no desenho e nas marcas dos testes que estão sendo avaliadas. Eles mostraram que a sensibilidade em comparação com o NAAT em amostras do trato respiratório superior (*swabs* nasais ou nasofaríngeos) parece ser altamente diversificada, variando de 0-94% (4-13), mas a especificidade é consistentemente relatada como alta (> 97%). Embora sejam necessárias mais evidências sobre o desempenho no mundo real e os aspectos operacionais, os Ag-TDRs têm maior probabilidade de ter um bom desempenho em pacientes com altas cargas virais (valores de  $Ct \leq 25$  ou  $> 106$  cópias de vírus genômicos/mL), que geralmente aparecem na fase pré-sintomática (1-3 dias antes do início dos sintomas) e nas fases sintomáticas iniciais da doença (nos primeiros 5-7 dias da doença). (14, 15, 21) Isso oferece a oportunidade de diagnóstico precoce e de interrupção da transmissão por meio de isolamento direcionado e coorte dos casos mais infecciosos e seus contatos próximos. (16) Os pacientes que se apresentam mais de 5 a 7 dias após o início dos sintomas têm maior probabilidade de ter cargas virais mais baixas, e a probabilidade de resultados falso-negativos com os Ag-TDRs é maior.

Apesar dessas limitações esperadas no desempenho, se forem corretamente realizados e interpretados, os Ag-TDRs podem

desempenhar um papel significativo na orientação do manejo do paciente, na tomada de decisões de saúde pública e na vigilância da COVID-19. No mínimo, os Ag-TDRs precisariam identificar corretamente mais casos do que deixar de fazê-lo (sensibilidade  $\geq 80\%$ ) e ter especificidade muito alta ( $\geq 97-100\%$ ). Com base nesses parâmetros de desempenho, esta orientação provisória propõe vários papéis potenciais para os Ag-TDRs e oferece recomendações gerais para a seleção de testes e as principais considerações para sua implementação.

## Recomendações gerais para o uso de Ag-TDRs para SARS-CoV-2

1. Os Ag-TDRs para SARS-CoV-2 que atendem aos requisitos mínimos de desempenho de  $\geq 80\%$  de sensibilidade e  $\geq 97\%$  de especificidade em comparação com um ensaio NAAT de referência<sup>1</sup> podem ser usados para diagnosticar a infecção por SARS-CoV-2 em uma série de situações [em que o NAAT não esteja disponível ou onde os tempos de resposta prolongados impeçam a utilidade clínica](#).

Para otimizar o desempenho, os testes com Ag-TDRs devem ser realizados por operadores treinados em estrita conformidade com as instruções do fabricante e dentro dos primeiros 5-7 dias após o início dos sintomas.

2. Os cenários apropriados para uso dos Ag-TDRs para COVID-19 incluem o seguinte:
  - i) Para responder a suspeitas de surtos de COVID-19 em locais remotos, instituições e comunidades semi-fechadas onde o NAAT não esteja imediatamente disponível. Os resultados positivos de Ag-TDRs de vários suspeitos são altamente sugestivos de um surto de COVID-19 e permitiriam a implementação precoce de medidas de controle de infecção. Sempre que possível, todas as amostras com resultados de Ag-TDR positivos (ou pelo menos um subconjunto delas) devem ser transportadas para laboratórios com capacidade de realizar testes de confirmação NAAT.
  - ii) Para apoiar as investigações de surtos (por exemplo, em grupos fechados ou semifechados, incluindo escolas, casas de repouso, navios de cruzeiro, prisões, locais de trabalho e dormitórios, etc.) Em surtos de COVID-19 confirmados pelo NAAT, os Ag-TDRs podem ser usados para rastrear indivíduos em risco e isolar rapidamente os casos positivos (e iniciar outros esforços de rastreamento de contato) e priorizar a coleta de amostras de indivíduos TDR negativos para NAAT.
  - iii) Para monitorar as tendências na incidência de doenças nas comunidades, e particularmente entre os trabalhadores essenciais e profissionais de saúde durante surtos ou em regiões de transmissão comunitária genera-

lizada onde o valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de um resultado Ag-TDR for suficiente para permitir um controle efetivo de infecção<sup>2</sup>.

- iv) Onde houver transmissão comunitária generalizada, os TDRs podem ser usados para detecção precoce e isolamento de casos positivos em unidades de saúde, centros/locais de teste COVID-19, lares de idosos, prisões, escolas, em profissionais de saúde e de linha de frente e no rastreamento de contatos. Observe que o manejo seguro de pacientes com amostras com TDR negativo dependerá do desempenho do TDR e da prevalência de COVID-19 na comunidade (ver Anexo 1). Um resultado de Ag-TDR negativo não pode excluir completamente uma infecção COVID-19 ativa e, portanto, deve-se repetir o teste ou, de preferência, realizar um teste confirmatório (NAAT) sempre que possível (Figura 1), principalmente em pacientes sintomáticos.
- v) O teste de indivíduos assintomáticos que tiveram contato com casos pode ser cogitado mesmo que o Ag-TDR não seja especificamente autorizado para esse uso, uma vez que os casos assintomáticos demonstraram ter cargas virais semelhantes às dos casos sintomáticos (17), embora nessa situação, um Ag-TDR negativo não deve liberar o contato da exigência de quarentena.
3. Para a introdução inicial dos Ag-TDRs no uso clínico, os países devem considerar a seleção de algumas situações em que o teste confirmatório NAAT esteja disponível para que a equipe possa ganhar confiança nos ensaios, confirmar o desempenho do TDR selecionado e solucionar quaisquer problemas de implementação encontrados. Onde quer que o NAAT seja usado para testes de confirmação em pacientes triados com um Ag-TDR, as amostras para os dois testes devem ser coletadas aproximadamente ao mesmo tempo, ou no máximo dentro de um intervalo de menos de 2 dias.
4. Em situações em que o teste de confirmação com NAAT não seja viável, qualquer indicação de que os resultados possam estar incorretos deve levantar suspeitas sobre sua validade. Os exemplos incluem pacientes com teste positivo, mas com síndrome clínica não condizente com COVID-19, ou pacientes com teste positivo detectado em um ambiente de baixa prevalência (onde o valor preditivo de um teste positivo é baixo e o risco de falso-positivos é elevado).

Outros sinais de alerta podem incluir pacientes com teste negativo, mas com síndrome clássica, contatos próximos de um caso ou testados em um ambiente de alta prevalência. Em tais situações, deve-se considerar a repetição do teste, especialmente se também houver alguma incerteza

<sup>1</sup> Com base em avaliações bem elaboradas e executadas em populações representativas.

<sup>2</sup> O risco de resultados falso-positivos é alto em ambientes de baixa prevalência; o valor preditivo positivo é 78% se a prevalência for 10% e critérios mínimos de desempenho atendidos; aumenta para 93% se a prevalência for 20%

sobre o resultado visual (faixas fracas) ou adequação da amostragem.

5. O uso de Ag-TDRs não é recomendado em ambientes ou populações com baixa prevalência esperada de doença (por exemplo: triagem em pontos de entrada, doação de sangue, cirurgia eletiva), especialmente onde o teste de confirmação por NAAT não esteja prontamente disponível. Esse uso não será possível até que haja mais dados de estudos de alta qualidade confirmando a alta especificidade (> 99%) de um ou mais dos *kits* de teste Ag-TDR comercializados.

### Seleção de testes para aquisição e implementação

Embora haja um número limitado de Ag-TDRs para SARS-CoV-2 atualmente disponíveis comercialmente, vários produtos de qualidade e desempenho variáveis devem entrar no mercado em breve. Conforme observado na introdução, a maioria dos Ag-TDRs para SARS-CoV-2 comerciais usa um formato de fluxo lateral convencional com indicadores de ouro coloidal ou outro corante visível. Vários sistemas, incluindo alguns com aprovação do FDA nos EUA, usam indicadores alternativos que podem aumentar a sensibilidade, mas exigem um dispositivo específico para leitura e interpretação dos resultados do teste.

Há uma série de fatores a serem considerados ao selecionar Ag-TDRs para uso nos cenários apresentados acima, na seção de recomendações. Esses incluem:

1. **Qualidade dos dados disponíveis usados para validar o teste.** A fonte de dados deve ser levada em consideração (patrocínio independente *versus* interno/corporativo), assim como o projeto do estudo (por exemplo: o padrão de referência usado, o tipo de amostra, a demora entre a coleta da amostra e a execução do teste e o número de dias desde o início dos sintomas), o número de indivíduos inscritos e o cenário de inscrição. Como a concentração de vírus nas amostras é o maior preditor da sensibilidade do teste, a seleção de pacientes e dos locais de estudo é de importância crítica. Os estudos clínicos prospectivos são geralmente superiores aos estudos retrospectivos. Os dados de estudos independentes de patrocínio corporativo têm especial valor se os estudos forem bem executados.
2. **Desempenho relatado.** Os dados que demonstram o desempenho de um TDR devem ser analisados cuidadosamente antes do início da aquisição. Dada a prevalência relativamente baixa de infecções ativas por SARS-CoV-2, mesmo em locais com transmissão comunitária, a alta especificidade (mínimo > 97% e idealmente > 99%) é necessária para evitar muitos resultados falso-positivos. A sensibilidade dependerá da situação dos pacientes estudados (gravidade da doença, dias desde o início dos sintomas, etc.), bem como da qualidade do produto, mas deve

atingir um mínimo de  $\geq 80\%$ . Uma avaliação útil é a sensibilidade do teste em pacientes com um limiar de ciclo rRT-PCR (Ct) abaixo de um valor específico (por exemplo, 28 ou 30), porque se espera que o vírus seja abundante em amostras respiratórias quando o teste estiver nessa faixa e a sensibilidade do teste for correspondentemente alta (excedendo 90% em alguns estudos publicados e não publicados). (4,11) É importante notar, entretanto, que os valores de Ct em uma dada concentração de entrada de RNA-alvo variam entre os ensaios de rRT-PCR e não são estritamente quantitativos.

3. **Qualidade de fabricação e situação regulatória.** Os testes devem ser adquiridos de fabricantes que trabalhem sob um sistema de gestão da qualidade (por exemplo, ISO 13485) e ao menos com aprovação regulamentar local ou direito de venda livre concedido pelo país de fabricação. Os TDRs, como todos os diagnósticos *in vitro* destinados ao uso clínico, devem passar por uma inspeção regulatória rigorosa e transparente. A aprovação ou autorização por um órgão regulador rigoroso e/ou a Lista de Uso de Emergência da OMS devem estar disponíveis no momento da aquisição.
4. **Capacidade de fabricação e outras evidências de qualidade.** Muitas empresas novas sem histórico de sucesso na fabricação, vendas e suporte de diagnósticos *in vitro* estão entrando no mercado com Ag-TDRs para SARS-CoV-2. Os compradores devem ponderar o leque de outros produtos oferecidos pela empresa (especialmente testes de fluxo lateral), quais aprovações regulamentares ela tem para produtos de diagnóstico não emergenciais e a capacidade de fabricação e vigilância pós-comercialização dessa empresa. Muitas empresas são capazes de fabricar protótipos de alta qualidade ou testes concluídos em baixo volume, mas podem ter dificuldades ao aumentar a produção para atender às necessidades globais.
5. **Distribuição e suporte técnico.** Deve-se levar em consideração a distribuição do fornecedor e a capacidade de suporte ao produto, especialmente em países de baixa e média renda. Isso é particularmente verdadeiro para testes que exigem equipamentos adicionais, como leitores.
6. **Condições de envio e armazenamento e prazo de validade.** A capacidade de resistir ao estresse de temperatura e de ter uma vida útil estendida são essenciais para a facilidade de uso dos Ag-TDRs. No tocante a produtos novos, a vida útil deve ser estimada com base em estudos de estabilidade acelerada (geralmente em temperaturas mais altas), mas a vida útil desejada deve ser de pelo menos 12-18 meses a 30° C e idealmente a 40° C. Um requisito de cadeia de frio para transporte e/ou armazenamento aumentaria significativamente o custo e a complexidade da aquisição e da distribuição.
7. **Requisitos de coleta de amostras.** Os Ag-TDRs para SARS-CoV-2 variam em seus requisitos para o tipo de amostra, número de etapas de processamento, necessidade de tempo preciso, instrumentação e interpretação dos

resultados, o que influenciará a extensão do treinamento e supervisão que serão necessários. Por esse motivo, uma avaliação de facilidade de uso é uma consideração importante juntamente com o desempenho do teste.

8. **Conteúdo do kit de teste.** O conteúdo do kit padrão não inclui necessariamente tudo o que é necessário para realizar e controlar a qualidade do teste, e isso deve ser verificado antes da compra. Vários Ag-TDRs disponíveis comercialmente para SARS-CoV-2 utilizam um instrumento de leitura.
9. **Custo do teste.** O custo dos testes varia de acordo com o teste e o volume a ser adquirido. Em geral, devem ser mais baratos do que os testes de PCR. Também devem ser considerados o custo do transporte, tarifas de importação, armazenamento, treinamento do usuário final (e supervisão) e atividades de controle de qualidade do teste pós-compra que serão necessárias para apoiar uma implementação de qualidade dos TDRs.
10. **Disponibilidade, integridade e clareza das instruções de uso.** Devem ser claras, conter ilustrações e ser fáceis de usar por um especialista não laboratorial.

### Considerações de implementação

1. Mesmo que os Ag-TDRs possam ser consideravelmente mais fáceis de executar do que o NAAT, eles ainda exigem que os procedimentos recomendados pelo fornecedor sejam estritamente seguidos com a devida atenção à documentação, à execução de etapas dependentes de tempo ou volume, às condições de armazenamento e ao prazo de validade e equipamentos e à gestão do estoque. Todos os operadores de teste devem ter treinamento em coleta de amostra, biossegurança relevante, desempenho do teste e interpretação e notificação de resultados, bem como em gestão de resíduos. Também precisam ser implementadas medidas de controle de qualidade.
2. A vigilância pós-comercialização, com supervisão regulatória, é crítica para a identificação de falhas no desempenho do produto, sendo um requisito importante para o fabricante. O sistema de saúde deve garantir que haja monitoramento e avaliação das atividades de testes diagnósticos para COVID-19 e mecanismos claros de notificação de problemas. (18)
3. O uso de sistemas de detecção instrumentados exige requisitos adicionais de treinamento (uso do instrumento, calibração conforme necessário, requisitos de serviço, condições operacionais) e infraestrutura suficiente, como uma fonte confiável de energia elétrica.
4. A coleta de amostras é um dos fatores mais críticos que afetam o desempenho dos Ag-TDRs. As instruções de uso devem ser seguidas cuidadosamente e toda equipe que coleta amostras deve ser treinada nessa metodologia.
5. Cada um desses testes tem um método especificamente indicado para o processamento da amostra após a coleta. As instruções devem ser seguidas com precisão e não de-

vem ser usados reagentes alternativos (por exemplo, água ou outro líquido em vez de tampão de diluição/mistura).

6. Os requisitos de biossegurança para os operadores devem estar bem estabelecidos — equipamentos de proteção individual, recipiente para resíduos de risco biológico e boa ventilação são essenciais. (19)

### Métodos

Este documento de orientação provisória descreve os cenários de casos de não uso e de uso potencial dos TDRs de detecção de antígenos SARS-CoV-2 com base em critérios mínimos de desempenho. Os requisitos mínimos de desempenho para Ag-TDRs foram estabelecidos por meio de um processo formal de desenvolvimento de perfil de produto-alvo (em inglês, *target product profile - TPP*) para diagnósticos SARS-CoV-2 prioritários. (20) Foram orientados pelo crescente entendimento da dinâmica temporal da disseminação e transmissibilidade do vírus e os benefícios antecipados de testes anteriores e expandidos. Os bancos de dados PubMed e medRxiv foram pesquisados em busca de relatórios pré-impresos, revisados por pares e publicados, sobre a precisão dos testes de detecção rápida de antígenos SARS-CoV-2 realizados no ponto de atendimento/próximo do paciente. Foi identificada uma revisão sistemática da precisão dos testes diagnósticos. (21) Além disso, foram compartilhados confidencialmente com a OMS relatórios independentes não publicados sobre o desempenho de dois Ag-TDRs para SARS-CoV-2. A orientação provisória foi revisada por membros da Rede de Laboratórios de Referência para COVID-19 da OMS e por membros do Grupo de Revisão de Perfis de Produtos-Alvos para Diagnóstico da COVID-19 da OMS, bem como por outros especialistas externos.

Reconhecemos as deficiências das evidências disponíveis, que incluem tamanhos de amostra pequenos, amostragem distorcida com base na presença ou ausência esperada de infecção por SARS-CoV-2 e falta de detalhes nos estudos que visam validar os testes referentes à situação dos sintomas ou ao tempo decorrido desde o início dos sintomas. Além disso, a falta de dados de casos assintomáticos, o uso dos testes fora das instruções de uso fornecidas pelos fabricantes e a realização dos testes em laboratórios, e não em locais de atendimento/próximo ao paciente, limitam a generalização das recomendações. No entanto, concluiu-se que alguns Ag-TDRs provavelmente atenderão e provavelmente excederão os requisitos mínimos de desempenho na fase inicial da doença (nos primeiros 5-7 dias, quando as cargas virais e o risco de transmissão são maiores). A expansão dos testes para potencialmente interromper a transmissão por meio do uso de TDRs de antígenos é considerado mais benéfico do que deixar de testar ou realizar testes que não orientam as medidas de controle de infecção devido a um tempo de resposta muito longo ou ao risco de falsos negativos em pacientes com cargas virais baixas.



## Desempenho dos testes

O desempenho de um Ag-TDR é determinado pela sensibilidade e especificidade do teste para detectar uma infecção por SARS-CoV-2 em comparação com um padrão de referência, NAAT (geralmente rRT-PCR).

A **sensibilidade** é a porcentagem de casos positivos por um padrão de referência NAAT que são detectados como positivos pelo Ag-TDR em avaliação.

A **especificidade** é a porcentagem de casos negativos por um padrão de referência NAAT que são detectados como negativos pelo Ag-TDR em avaliação. A prevalência da doença na comunidade testada afeta fortemente o valor preditivo de um resultado positivo ou negativo (ver Anexo 1). Assim, o valor clínico de um resultado de teste positivo ou negativo dependerá de qual ação é adotada com base no resultado do teste quando interpretado no contexto da prevalência local.

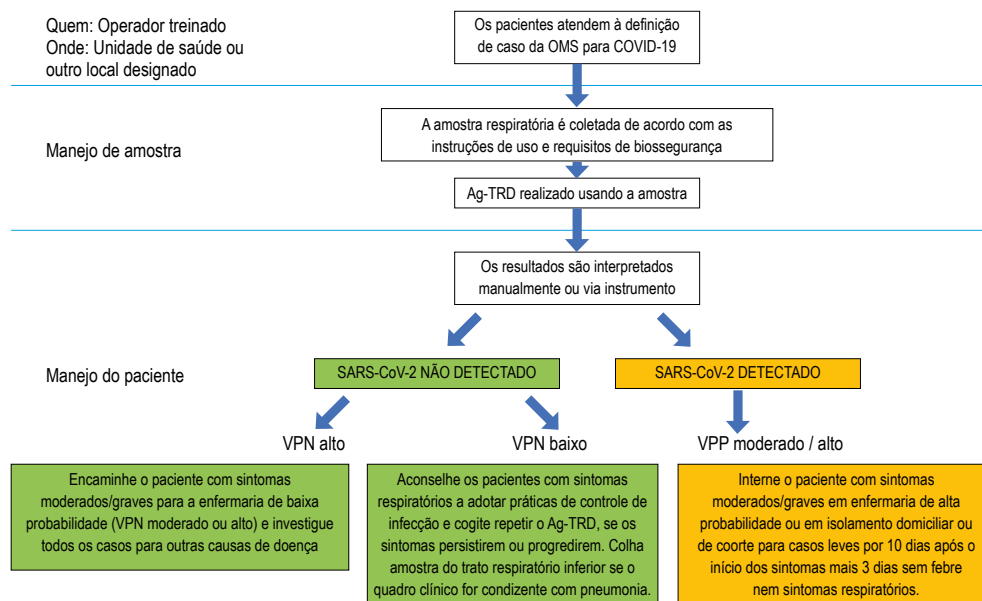
Em geral, quanto maior a prevalência de infecção por SARS-CoV-2 na população testada, maior a probabilidade de uma pessoa com teste positivo ter COVID-19. Quanto mais baixa a prevalência na comunidade, mais provável será que um paciente com teste negativo não tenha a doença, ver Anexo 1. Por exemplo, quando a prevalência de infecção ativa de SARS-CoV-2 em uma comunidade for de 1%, mesmo um teste 99% específico teria um valor preditivo positivo

baixo, já que metade de todos os resultados positivos seriam falsos positivos.

## Papel dos TDRs de detecção de antígenos no manejo de casos e vigilância para COVID-19

O uso de Ag-TDRs pode ser cogitado em países ou áreas que estejam tendo transmissão comunitária generalizada, onde o sistema de saúde esteja sobrecarregado e onde não seja possível testar todos ou nenhum caso suspeito pelo NAAT. Como acontece com todos os testes diagnósticos, mas especialmente com aqueles que têm sensibilidade e/ou especificidade abaixo do ideal, para interpretar corretamente e atuar sobre os resultados do TDR, a prevalência da doença (de acordo com o padrão de referência) deve ser estimada com base na vigilância, uma vez que isso determina os valores preditivos positivos e negativos (VPP e VPN, respectivamente) dos TDRs (Anexo 1). O processo proposto para a utilização de um Ag-TDR para o manejo de casos COVID-19 quando há transmissão comunitária generalizada é mostrado na Figura 1. Em tal cenário, a probabilidade pré-teste de doença COVID-19 (a probabilidade de o paciente ter COVID-19 antes de seus resultados serem conhecidos, com base em fatores epidemiológicos e clínicos) é relativamente alta, e os resultados positivos do teste têm um alto índice de valor preditivo. Da mesma forma, em uma situação de transmissão comunitária, o valor preditivo de um resultado negativo do TDR pode ser baixo, mesmo quando haja fortes indicadores epidemiológicos ou clínicos de exposição à COVID-19 ou de doença.

**Figura 1. Fluxograma demonstrando o uso potencial de TDRs baseados em antígenos (que atendem aos critérios mínimos de desempenho) em situações em que haja ampla transmissão comunitária e onde não haja capacidade de realizar NAAT**



VPN - valor preditivo negativo; VPP - valor preditivo positivo

**Tabela 1. Situações em que os Ag-TDRs para SARS-CoV-2 não devem ser usados, com base nas informações disponíveis atualmente**

Não use Ag-TDRs para SARS-CoV-2	Explicação
Em indivíduos sem sintomas, a menos que a pessoa seja um contato de um caso confirmado	A probabilidade pré-teste (a probabilidade, antes do teste, de que o paciente tenha a doença com base na epidemiologia, contato com caso, achados clínicos) é baixa.
Onde houver zero ou apenas casos esporádicos	Não são recomendados Ag-TDRs para fins de vigilância de rotina ou manejo de casos nesse cenário. Os resultados de teste positivos provavelmente seriam falsos positivos. O teste molecular é preferido.
Faltam medidas adequadas de biossegurança e prevenção e controle de infecção (PCI)	Para proteger os profissionais de saúde, a coleta de amostra respiratória para qualquer teste de pacientes com suspeita de COVID-19 requer que os operadores usem luvas, jaleco, máscara e protetor facial ou óculos de proteção. (19, 22, 23)
O manejo do paciente não muda com base no resultado do teste	Se os pacientes com teste positivo e teste negativo forem tratados da mesma maneira por causa de um VPP e/ou VPN desconhecido ou baixo, então não há benefício para o teste.
Para triagem de aeroporto ou fronteira em pontos de entrada	A prevalência de COVID-19 será altamente variável entre os viajantes e, portanto, não é possível determinar o VPP e o VPN dos resultados do teste. Testes positivos e negativos exigiriam testes confirmatórios para aumentar o VPP e o VPN para a tomada de decisão.
Na triagem antes de doação de sangue	Um resultado TDR positivo não se correlacionaria necessariamente com a presença de viremia. Os doadores de sangue assintomáticos não se enquadram na definição de caso suspeito. (24)

## Fatores que influenciam o desempenho do teste

Como mencionado acima, muitos fatores podem afetar o desempenho dos TDRs de detecção de antígenos. Consequentemente, os achados em ambientes clínicos podem ser variáveis. O seguinte deve ser levado em consideração:

- fatores do paciente, como o tempo decorrido desde o início da doença e o estado imunológico;
- tipo de amostra (trato respiratório superior ou inferior), qualidade e processamento, incluindo condições de armazenamento e diluição em meio de transporte viral;
- fatores virais, incluindo a concentração e a duração da liberação do antígeno viral e variação estrutural no antígeno-alvo, reatividade cruzada com outros vírus;
- proteína-alvo específica, uma vez que alguns antígenos são produzidos em concentrações mais elevadas do que outros, por exemplo, nucleocapsídeos *versus* proteínas de pico;
- design do produto ou problemas de qualidade, incluindo:
  - quantidade insuficiente de anticorpos ou afinidade para o(s) antígeno(s)-alvo,
  - embalagem inadequada e exposição ao calor e umidade durante o transporte e/ou armazenamen-

to impróprio, podendo degradar os anticorpos do teste,

- instruções pouco claras ou incorretas que podem afetar o desempenho do teste;
- treinamento ou competência inadequada do operador do teste, o que pode levar a erro na preparação do TDR de detecção de antígenos, na realização do teste ou na interpretação do resultado, com conclusões errôneas.

## Atualizações futuras e recomendações específicas de produtos

A OMS está trabalhando em estreita colaboração com grupos que avaliam o desempenho e as características operacionais de TDRs comercializados que detectam antígenos SARS-CoV-2 para compilar sistematicamente as evidências à medida que surgirem e coordenar as atualizações. Atualmente, não há evidências suficientes sobre desempenho e uso operacional para recomendar produtos comerciais específicos.

## Referências

1. Foundation for Innovative New Diagnostics. SARS-CoV-2 Diagnostic Pipeline 2020 [Disponível em: <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>].

2. U.S. Food & Drug Administration. In Vitro Diagnostics EUAs 2020 [Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics-euas>].
3. Agency PaMD. PMDA's Efforts to Combat COVID-19 2020 [Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0002.html>].
4. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, et al. Evaluation of novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis*. 2020;S1201- 9712(20)30405-7.
5. Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. *medRxiv*. 2020:2020.03.07.20032524.
6. Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup- Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso AM, et al. Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. *J Clin Microbiol*. 2020;58(8).
7. Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:225-.
8. Blairon L, Mokrane S, Wilmet A, Dessilly G, Kabamba-Mukadi B, Beukinga I, et al. Large-scale, molecular and serological SARS-CoV-2 screening of healthcare workers in a 4-site public hospital in Belgium after COVID-19 outbreak. *J Infect*. 2020:S0163- 4453(20)30514-4.
9. Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020;129:104500-.
10. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, et al. Clinical evaluation of self- collected saliva by RT-qPCR, direct RT-qPCR, RT-LAMP, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol*. 2020:JCM.01438-20.
11. Omi K, Takeda Y, Mori M. SARS-CoV-2 qRT-PCR Ct value distribution in Japan and possible utility of rapid antigen testing kit. *medRxiv*. 2020:2020.06.16.20131243.
12. Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, Kabamba- Mukadi B, Verroken A, Rodriguez-Villalobos H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol*. 2020;129:104455.
13. Weitzel T, Legarraga P, Iruretagoyena M, Pizarro G, Vollrath V, Araos R, et al. Head-to-head comparison of four antigen-based rapid detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *bioRxiv*. 2020:2020.05.27.119255.
14. Weiss A, Jellingsø M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine*. 2020;58.
15. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(22):2081-90.
16. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020:ciaa638.
17. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV- 2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Internal Medicine*. 2020.
18. Organização Mundial da Saúde. Vigilância pós-comercialização de diagnósticos in vitro. 2015.
19. Organização Mundial da Saúde. Orientação para biossegurança laboratorial relacionada à doença do coronavírus (COVID-19) 2020 (atualizado em 13 de maio de 2020) Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19)).
20. Organização Mundial da Saúde Perfis de produtos-alvo da COVID-19 para diagnósticos prioritários para o apoio à resposta à pandemia da COVID-19 v.0.1 2020 (atualizado em 31 de julho de 2020). Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-target-product-profiles-for-priority-diagnostics-to-support-response-to-the-covid-19-pandemic-v.0.1>.
21. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(8).
22. Organização Mundial da Saúde. Prevenção e controle de infecção durante os cuidados de saúde quando houver suspeita de COVID-19 2020 (atualizado em 19 de março de 2020). Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19)).
23. Organização Mundial da Saúde. Uso racional de equipamento de proteção individual (EPI) para doença de coronavírus (COVID-19) 2020 (Atualizado em 4 de abril de 2020). Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-\(covid-19\)-and-considerations-during-severe-shortages](https://www.who.int/publications/i/item/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-(covid-19)-and-considerations-during-severe-shortages).
24. Organização Mundial da Saúde. Definição de caso de COVID-19 pela OMS 2020 (atualizado em 7 de agosto de 2020). Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance\\_Case\\_Definition-2020.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1).

## Agradecimentos

Este documento foi desenvolvido em consulta com os seguintes membros:

Externos: Sergio Carmona, FIND, Suíça; Arlene Chua, Médecins Sans Frontières, Suíça; Antonino Di Caro, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Itália; Sally Hojvat, Partners in Diagnostics, EUA; Erik Karlsson, Institut Pasteur du Cambodge, Camboja; Rosanna Peeling, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Reino Unido; Leo Poon, Hong Kong University, China, Hong Kong SAR; Chantal Reusken, RIVM, Netherlands; Bill Rodriguez, Draper Richards, Kaplan Foundation, EUA; Jilian Sacks, FIND, Suíça; Anne von Gottberg, National Institute for Communicable Diseases, África do Sul

OMS: Jane Cunningham e Mark Perkins (Encarregados), Amal Barakat, Golubinka Boshevska, Lisa Carter, Lora Chernyshova, Sebastien Cognat, Radu Cojocaru, Janet

Victoria Diaz, Soudeh Ehsani, Belinda Louise Herring, Francis Inbanathan, Alexandr Jaguparov, Iaroslava Maksymovych, Marco Marklewitz, Jairo Mendez-Rico, Karen Nahapetyan, Dmitriy Pereyaslov, Anne Perrocheau, Irena Prat, Artem Skrypnyk, Maja Stanojevic, Ute Ströher, Maria Van Kerkhove, Karin von Eije.

## Declaração de interesses

Foram coletadas as declarações de interesses de todos os colaboradores externos, sendo elas avaliadas quanto a quaisquer

conflitos de interesse. Não houve conflitos de interesse significativos declarados.

A OMS continua monitorando a situação de perto em busca de quaisquer mudanças que possam afetar esta orientação provisória. Se algum fator mudar, a OMS publicará uma nova atualização. Caso contrário, este documento de orientação provisório expirará 2 anos após a data de publicação.

© **Organização Pan-Americana da Saúde 2020.**

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/20-164



## Anexo 1

Anexo: Valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) e o número de testes verdadeiro positivo (VP), falso positivo (FP), verdadeiro negativo (VN) e falso negativo (FN) em uma população de 100.000 com a prevalência de COVID-19 estimada em 5, 10, 20, 30% de prevalência e com base nos critérios de desempenho recomendados: sensibilidade de 70%, 80%, 90% e especificidade de 97,5% e 99,5%.

Exemplo de prevalência das populações-alvo	Prevalência (%)	Sensibilidade	Especificidade	VPN	VPP	VP	FP	VN	FN	Número com doença	Número com teste positivo	Total
População geral sintomática; contatos do caso índice	5	70	97,5	98,4	59,6	3.500	2.375	92.625	1.500	5.000	5.875	100.000
		70	99,5	98,4	88,1	3.500	475	94.525	1.500	5.000	3.975	100.000
		80	97,5	98,9	62,8	4.000	2.375	92.625	1.000	5.000	6.375	100.000
		80	99,5	99,0	89,4	4.000	475	94.525	1.000	5.000	4.475	100.000
		90	97,5	99,5	65,5	4.500	2.375	92.625	500	5.000	6.875	100.000
		90	99,5	99,5	90,5	4.500	475	94.525	500	5.000	4.975	100.000
Transmissão comunitária: Pacientes sintomáticos que procuram as unidades de saúde; contatos dos casos índices; instituições e comunidades fechadas com surtos confirmados	10	70	97,5	96,7	75,7	7.000	2.250	87.750	3.000	10.000	9.250	100.000
		70	99,5	96,8	94,0	7.000	450	89.550	3.000	10.000	7.450	100.000
		80	97,5	97,8	78,0	8.000	2.250	87.750	2.000	10.000	10.250	100.000
		80	99,5	97,8	94,7	8.000	450	89.550	2.000	10.000	8.450	100.000
		90	97,5	98,9	80,0	9.000	2.250	87.750	1.000	10.000	11.250	100.000
		90	99,5	98,9	95,2	9.000	450	89.550	1.000	10.000	9.450	100.000
Sintomáticos no centro de encaminhamento; Profissionais de saúde sintomáticos ou triados; casas de repouso	20	70	97,5	92,9	87,5	14.000	2.000	78.000	6.000	20.000	16.000	100.000
		70	99,5	93,0	97,2	14.000	400	79.600	6.000	20.000	14.400	100.000
		80	97,5	95,1	88,9	16.000	2.000	78.000	4.000	20.000	18.000	100.000
		80	99,5	95,2	97,6	16.000	400	79.600	4.000	20.000	16.400	100.000
		90	97,5	97,5	90,0	18.000	2.000	78.000	2.000	20.000	20.000	100.000
		90	99,5	97,6	97,8	18.000	400	79.600	2.000	20.000	18.400	100.000
Profissionais de saúde/limpeza sintomáticos; residentes de casas de repouso	30	70	97,5	88,4	92,3	21.000	1.750	68.250	9.000	30.000	22.750	100.000
		70	99,5	88,6	98,4	21.000	350	69.650	9.000	30.000	21.350	100.000
		80	97,5	91,9	93,2	24.000	1.750	68.250	6.000	30.000	25.750	100.000
		80	99,5	92,1	98,6	24.000	350	69.650	6.000	30.000	24.350	100.000
		90	97,5	95,8	93,9	27.000	1.750	68.250	3.000	30.000	28.750	100.000
		90	99,5	95,9	98,7	27.000	350	69.650	3.000	30.000	27.350	100.000