

TESTES DIAGNÓSTICOS PARA INFECÇÃO POR COVID-19.

Síntese de evidências

Esta síntese de evidências foi produzida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Autores:

- Daniela Vianna Pachito, pesquisadora do NATS-HSL
(<http://lattes.cnpq.br/1220937243637085>)
- Ângela Maria Bagattini, pesquisadora do NATS-HSL
(<http://lattes.cnpq.br/9832314146578151>)
- Rachel Riera, coordenadora do NATS-HSL
(<http://lattes.cnpq.br/0591884301805680>).

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento.

São Paulo, 26 de março de 2020.

Citar como: Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Testes diagnósticos para infecção por COVID-19. Síntese de evidências. Disponível em: <http://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/03/27/testes-diagnosticos-covid-19>. Acessado em: [inserir dia, mês, ano]

RESUMO

Contexto: Síntese de evidências desenvolvida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, durante a epidemia da COVID-19 no Brasil. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a acurácia dos testes diagnósticos para detecção de COVID-19. **Métodos:** Síntese rápida. **Resultados:** As buscas identificaram 481 referências. Foram identificados dois estudos avaliando a acurácia diagnóstica de testes sorológicos em relação ao rt-PCR para a confirmação de quadros suspeitos ou confirmados de COVID-19. Estes testes parecem ter alta sensibilidade (88,6 a 93,3%) e especificidade (90,6 a 100%). Estes resultados foram obtidos em teste aplicados após oito dias de início dos sintomas. Um estudo avaliou a influência do sítio de coleta (*swab* de língua ou de faringe) para a realização de rt-PCR. Testagem com *swab* de língua aumentou a taxa de casos positivos, apenas quando múltiplos profissionais de enfermagem foram envolvidos na coleta (35,6% *versus* 33,3%, valor de *p* não relatado). Um estudo avaliou a acurácia diagnóstica de rt-PCR com diferentes especificações técnicas comparados entre si. O teste RdRp/Hel apresentou 43,6% de sensibilidade, enquanto o teste RdRd-P2 apresentou sensibilidade de 28,2% ($p < 0,001$). **Conclusão:** Os estudos incluídos sugerem que os testes sorológicos, incluindo os testes rápidos, parecem apresentar boa sensibilidade e especificidade, quando aplicados alguns dias após o início dos sintomas. No entanto, a qualidade destes estudos é limitada e pesquisas futuras, com desenhos mais apropriados, podem fornecer estimativas diferentes e mais confiáveis daquelas existentes até o momento. Não foram identificados estudos sobre o papel destes testes para o rastreamento de casos assintomáticos. Outros pontos críticos para as estratégias diagnósticas da COVID-19 incluem a escolha do sítio de coleta para realização do rt-PCR, e características técnicas relacionadas ao rt-PCR. Não foram identificados estudos avaliando testes rápidos com detecção de antígeno viral.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavírus; Diagnóstico; Sensibilidade e Especificidade; Acurácia.

CONTEXTO

Esta síntese de evidências foi desenvolvida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL), durante a epidemia da COVID-19 no Brasil. O intuito da síntese é identificar evidências que possam basear a tomada de decisão quanto à escolha de estratégias apropriadas, em termos de acurácia e escalabilidade, para rastreamento de população de risco e para confirmação diagnóstica de casos suspeitos.

JUSTIFICATIVA

O escalonamento do número de casos da COVID-19 no Brasil impõe desafios ao sistema de saúde, envolvendo a adoção das melhores práticas para o diagnóstico e manejo dos casos, para garantir a eficiência do sistema. Um dos pontos críticos neste cenário é a disponibilização de testes diagnósticos que sejam rápidos e com boa acurácia, e que possam ser utilizados para o rastreamento populacional ou para a confirmação de casos suspeitos.

Embora a Organização Mundial da Saúde preconize a disponibilização de testes em larga escala para a monitorização dos casos e do avanço da epidemia, a oferta de testes ainda é considerada limitada frente à magnitude da pandemia [Zhu 2020]. O teste mais utilizado na atualidade é o teste pelo método de PCR (*Polymerase Chain Reaction*), que amplifica sequências do vírus, possibilitando sua identificação [Chinese diagnosis and treatment plan of COVID-19 Patients, 2020]. Entretanto, o teste por PCR parece apresentar limitações em relação à sensibilidade quando são utilizadas amostras com baixa carga viral, um tempo considerado longo entre a coleta e a disponibilização do resultado, assim como a necessidade de estrutura física especializada e equipe técnica qualificada. Desta forma, novas tecnologias diagnósticas para o manejo da epidemia se fazem necessárias.

Tecnologias empregadas no próprio local de atendimento, denominadas *point-of-care*, podem oferecer vantagens como fornecer resultados rápidos, permitindo a tomada de decisão de forma ágil. A identificação de tecnologias diagnósticas, com acurácia avaliada por estudos científicos e boa aplicabilidade, torna-se essencial para a confirmação diagnóstica dos casos suspeitos e para o delineamento de estratégias de rastreamento.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar criticamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a acurácia dos testes para rastreamento e diagnóstico de COVID-19.

Pergunta estruturada (acrônimo PIRD):

- P (população): pessoas com suspeita diagnóstica (expostas) ou sem suspeita diagnóstica para infecção por COVID-19, sintomáticas ou assintomáticas.
- I (teste de interesse): testes laboratoriais ou *point-of-care*, como testes sorológicos e novas técnicas de PCR, como PCR em tempo real (rt-PCR), independentemente das especificações técnicas dos fabricantes ou desenvolvedores, e do espécime clínico utilizado para a testagem.
- R (teste referência): testes de PCR.
- D (diagnóstico de interesse): infecção por COVID-19, com medidas de desempenho diagnóstico como acurácia, sensibilidade e especificidade.

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma síntese de evidências desenvolvida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participantes

Pessoas com suspeita diagnóstica (expostas) ou sem suspeita diagnóstica para infecção por COVID-19, independentemente de idade, presença de comorbidades ou quadro clínico.

(b) Tipo de testes de interesse:

- Testes sorológicos com detecção de anticorpos (IgA, IgM, IgG) isoladamente ou em combinação, independentemente da forma de processamento (laboratorial ou modalidade *point of care*).
- Testes de rt-PCR, independentemente do tipo de amostra testada (sangue, urina, *swab* de vias áreas, *swab* anal).
- Testes rápidos com detecção de antígenos virais, independentemente do tipo de amostra testada (sangue, urina, *swab* de vias áreas, *swab* anal).

(c) Tipos de testes referência

- Teste de PCR convencional, independentemente do tipo de amostra testada (sangue, urina, *swab* de vias áreas, *swab* anal).

Foram ainda consideradas como possíveis comparações:

- Testes sorológicos comparados a testes de rt-PCR;
- Testes rápidos de antígenos virais comparados a testes de rt-PCR;
- Testes de PCR (convencional ou rt-PCR) com emprego de mais de um tipo de amostra comparado a testes de PCR (convencional ou rt-PCR) com emprego de um único tipo de amostra;
- Kits de diferentes fabricantes comparados entre si.

(d) Desfechos

Primário:

- Acurácia
- Sensibilidade
- Especificidade

Secundários

- Valor preditivo positivo para diferentes prevalências e contextos
- Valor preditivo negativo para diferentes prevalências e contextos

Para os desfechos de valor preditivo positivo e negativo serão apresentadas, serão apresentadas as respectivas estimativas de prevalência populacional, obtidas por testagem de toda a população, ou de uma amostra representativa da mesma, conforme apresentado pelos autores do estudo incluído.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados:

- Embase (via Elsevier);
- *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE, via PubMed).
- Base específica da *World Health Organization* (WHO) para a COVID-19 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>).

Adicionalmente, foi realizada busca eletrônica nas seguintes agências regulatórias:

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).
Para verificação de testes diagnósticos para COVID-19 com registro aprovado para utilização no Brasil, foi consultado o *website* da Anvisa, seção de registro de produtos em saúde, utilizando o termo “COVID” no campo nome do produto.
- *Food and Drugs Administration* (FDA)
- *European Medicines Agency* (EMA)

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Anexo 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação durante as buscas. As buscas foram realizadas em 24 de março de 2020.

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um único revisor, considerando o caráter urgente da síntese. Dúvidas sobre a elegibilidade dos estudos foram discutidas e resolvidas por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os

estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016].

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) [Whiting 2011].

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados, considerando-se as estimativas de acurácia, sensibilidade e especificidade.

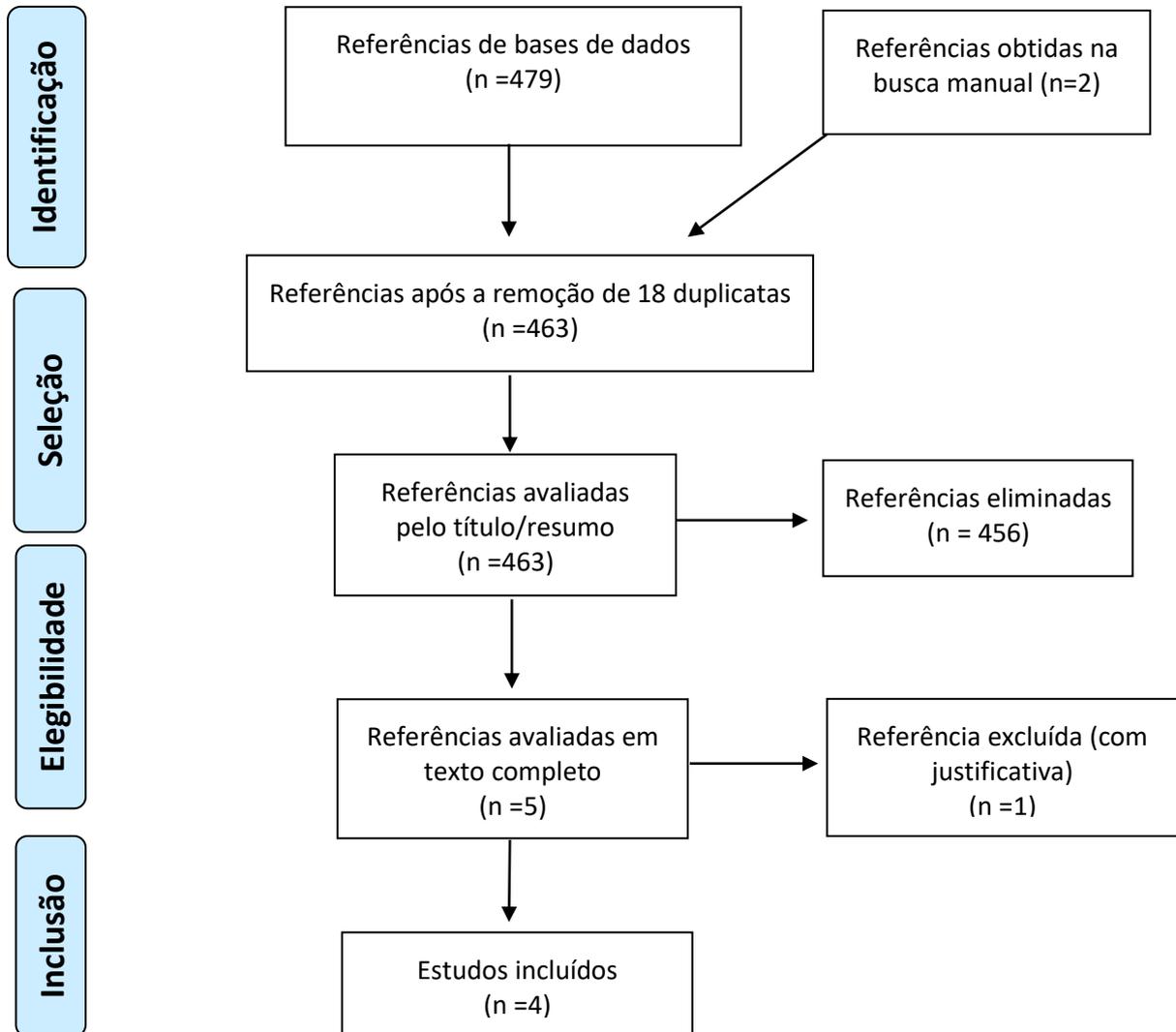
RESULTADOS

Resultados da busca

As buscas nas bases de dados resultaram em 479 referências e a busca manual identificou duas referências adicionais. Após a remoção de 18 duplicatas, 463 referências foram consideradas e avaliadas com base no título e resumo. Na segunda etapa de seleção, cinco referências foram avaliadas na íntegra, uma delas foi excluída por considerar apenas casos confirmados de infecção por COVID-19 [Zhang 2020]. Ao final, quatro estudos foram incluídos nesta síntese [Chan 2020; Guo 2020; Li 2020; Ye 2020]. O processo de seleção dos estudos está apresentado na **Figura 1**.

A busca no *website* da Anvisa evidenciou a existência de testes de diversos fabricantes com registro ativo no Brasil (**Anexo 2**).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos



Características principais dos estudos incluídos

Os estudos incluídos foram conduzidos na China e em Hong Kong, com número de participantes variando entre 37 e 431. As comparações estudadas envolveram testes sorológicos *versus* testes por PCR [dois estudos: Li 2020, Guo 2020], emprego de diferentes tipos de amostras para PCR [Ye 2020] e diferentes tipos de testes de rt-PCR comparados entre si [Chan 2020]. A gravidade do quadro de infecção por COVID-19 não foi relatada em todos os estudos. Nos estudos em que houve relato da gravidade, os participantes incluídos foram pacientes internados, com quadro moderado a grave. O

tempo médio entre o início de sintomas e a realização do teste foi relatado em dois estudos, sendo de um a 39 dias após o início dos sintomas [Guo 2020] e oito a 33 após o início dos sintomas [Li 2020].

O **Quadro 1** apresenta as características e os principais achados dos estudos incluídos.

Quadro 1. Características e os principais achados dos estudos incluídos

Estudo	Desenho	População (n)	Tipo de investigação	Teste interesse	Teste referência	Desfecho	Financiamento
Chan 2020	Transversal	Participantes com e sem infecção confirmada por COVID-19 (n= 37)	Diagnóstico laboratorial confirmado trato respiratório e não respiratório	COVID-19 Hel rt-PCR	COVID-19 RdRp-P2 rt-PCR	COVID-19 positivo RdRp / Hel 119/273 (43,6%) RdRp-P2 77/273 (28,2%), valor de p <0,001]	Múltiplas fontes, incluindo doações individuais, associações comerciais, e fontes governamentais.
Guo 2020	Transversal	Amostras coletadas a partir de diferentes fontes (pacientes internados e amostras de plasma) (n= 431)	Diagnóstico em suspeitos	ELISA (IgA, IgG, IgM)	PCR ou critérios clínicos + critérios epidemiológicos + critérios radiográficos	Sensibilidade IgA (93,3%); IgM (90,4%) para amostras coletadas oito dias após o início dos sintomas. Especificidade: 100%	Chinese Academy of Medical Sciences, Innovation Fund Medical Sciences, Central Research Institute Fund of CAMS, National Major Science & Technology Project for Control and Prevention of Major Infectious Diseases in China
Li 2020	Transversal	Participantes com doença confirmada (n=397) e sem a doença (n=128)	Diagnóstico em suspeitos	Imunoensaio de fluxo lateral (IgM e IgG), sangue venoso.	PCR em <i>swab</i> orofaringe e escarro.	Sensibilidade: 88,6% Especificidade: 90,63%	Não declarado.
Ye 2020	Transversal	Participantes com quadro suspeito de COVID-19 (n= 91)	Diagnóstico em suspeitos	Coleta de amostra por <i>swab</i> lingual para rt-PCR	Coleta de amostra por <i>swab</i> faríngeo para rt-PCR	<i>Swab</i> de língua aumentou a taxa de casos +, apenas quando múltiplos profissionais foram envolvidos na coleta (35,6% versus 33,3%).	Medical Science Advancement Program (Clinical Medicine) of Wuhan University

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ensaio de imunoabsorção enzimática); PCR: polymerase chain reaction (reação em cadeia de polimerase); rt-PCR: real-time polymerase chain reaction (reação em cadeia de polimerase em tempo real);

Resultados dos estudos incluídos

Testes sorológicos versus PCR

Dois estudos incluídos avaliaram esta comparação [Li 2020, Guo 2020]. No estudo multicêntrico conduzido por Li e colaboradores, a acurácia diagnóstica do teste sorológico para detecção de IgM e IgG, de forma combinada, por imunoensaio de fluxo lateral foi avaliada [Li 2020]. O teste referência utilizado foi o PCR (sangue) e foram incluídos participantes com doença clínica confirmada (n = 397) e sem a doença (n = 128). A sensibilidade do teste sorológico foi de 88,6% e a especificidade de 90,63%. O tempo médio entre o aparecimento dos sintomas e a aplicação dos testes foi relatado apenas para um dos oito centros do estudo, onde os testes foram realizados entre 8 a 33 dias após o início dos sintomas.

A mesma comparação foi abordada no estudo conduzido por Guo e colaboradores [Guo 2020]. Este estudo envolveu cinco fontes de amostras:

- Pacientes internados em Wuhan (n = 101), submetidos a *swab* faríngeo e teste ELISA para detecção de IgA, IgM, IgG. Destes, 43 tiveram a confirmação do diagnóstico de COVID-19 por PCR e 58 apresentaram resultados negativos para o PCR, mas com critérios clínicos, epidemiológicos e radiológicos compatíveis com a doença. Participantes foram submetidos ao teste ELISA por uma a duas vezes, neste caso com intervalo de quatro dias entre os testes.
- Casos confirmados hospitalizados (n = 39), com amostras coletadas após um a 39 dias após o início dos sintomas.
- Participantes membros de uma única família (n = 6)
- Amostras de plasma de pacientes com infecção aguda do trato respiratório inferior, coletadas em 2018 (n = 135).
- Amostras de plasma de pessoas saudáveis coletadas em 2018 (n = 150).

As amostras dos casos confirmados foram positivas para IgA (93,3%) e IgM (90,4%). Entretanto, estas amostras foram coletadas em sua maioria oito dias após o início dos sintomas. A mediana para detecção de IgA e IgM ocorreu no dia 5 (IIQ

= 3 a 6 dias). O teste para IgG foi positivo em 77,9% das amostras. A mediana para detecção de IgG ocorreu no dia 14 (IIQ = 10 a 18 dias).

O teste ELISA foi negativo para todas as amostras de pacientes com outras infecções e entre pessoas saudáveis, sugerindo alta especificidade do teste. Reatividade cruzada foi observada em relação ao SARS-CoV, mas não em relação aos demais patógenos (NL63, 229E, OC43 e HKU1).

Diferentes tipos de amostras para PCR

No estudo conduzido por Ye e colaboradores [Ye 2020], amostras coletadas com *swab* de língua foram comparadas às amostras coletadas com *swab* faríngeo para a realização de rt-PCR, em dois grupos de participantes.

O primeiro grupo de pacientes foi composto por 46 pacientes que tiveram amostras coletadas por um único profissional de enfermagem. Dentre estes pacientes, 54,3% (25/46) testaram positivo para rt-PCR, sendo que 54,3% (25/46) tiveram testes positivos no *swab* de faringe e 36,9% (17/46) testaram positivo para o *swab* de língua. Todos os pacientes com *swab* de língua positivos apresentaram testes positivos para o *swab* de faringe.

O segundo grupo de pacientes foi composto por 45 pacientes que tiveram amostras coletadas por múltiplos profissionais de enfermagem. Dentre os participantes, 48,9% (22/45) foram diagnosticados com infecção pelo SARS-CoV-2 por rt-PCR. Entretanto, houve uma taxa maior de detecção com o *swab* de língua em relação ao *swab* de faringe (35,6% versus 33,3%, respectivamente). Apenas 45,5% dos participantes tiveram pelo menos um teste positivo.

Quando considerados conjuntamente, os dados evidenciaram que o *swab* de faringe apresenta uma maior taxa de resultados positivos, quando coletado por profissional experiente. Quando múltiplos profissionais são envolvidos na coleta, a utilização de *swab* de língua, adicionalmente ao *swab* de faringe, aumenta a taxa de casos positivos.

Este estudo não foi relatou o tempo de seguimento dos participantes, ou os resultados de testes que pudessem confirmar ou afastar a presença de infecção pelo SARS-CoV-2, impedindo, assim, estimativas de sensibilidade e especificidade dos testes.

Diferentes tipos de testes de rt-PCR

No estudo transversal conduzido por Chan e colaboradores, três novos tipos de testes de rt-PCR (COVID-RdRp/Hel, COVID-19-S e COVID-19-N) foram comparados com o teste referência rt-PCR RdRp2. Foram utilizadas 273 amostras (120 do trato respiratório e 153 não respiratórias) de 15 pacientes com diagnóstico laboratorial de COVID-19 pelo teste rt-PCR RdRp2 (casos) usado em mais de 30 laboratórios europeus. Como controles, foram utilizados extratos de *swabs* respiratórios de 22 pacientes acometidos por infecção respiratória de trato inferior e superior por outros patógenos (com teste rt-PCR RdRp2 negativo). Entre os três novos testes, o COVID-RdRp/Hel apresentou o menor limite de detecção *in vitro* (1,8 TCID₅₀ / ml com RNA genômico e 11,2 RNA cópias / reação com transcritos de RNA *in vitro*).

Entre as 273 amostras, 77 (28,2%) foram positivas para ambos os testes COVID-RdRp/Hel e RdRp-P2. O teste COVID-19-RdRp/Hel foi positivo para outras 42 amostras, negativas para RdRp-P2 (43,6% *versus* 28,2%, $p < 0,001$), incluindo 24,2% das amostras do trato respiratório e 8,5% das amostras não respiratórias.

Adicionalmente, o teste COVID-19-RdRp/Hel não apresentou reação cruzada com outros coronavírus ou outros patógenos respiratórios humanos, enquanto o ensaio RdRp-P2 reagiu com SARS-CoV nos testes *in vitro*, mas não nas amostras clínicas.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e os riscos de viés dos estudos incluídos foi realizada por meio da aplicação da ferramenta QUADAS-2 [Whiting 2011] e está apresentada no **Quadro 3**.

Quadro 3. Qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos (ferramenta QUADAS-2)

Estudo/critério	Chan 2020	Li 2020	Guo 2020	Ye 2020
Seleção dos participantes				
<i>Risco de viés: o método de seleção dos pacientes pode ter introduzido viés?</i>				
Foi incluída uma amostra de pacientes consecutiva ou aleatória?	Não Alto risco	Não Alto risco	Não Alto risco	Sim Baixo risco
Um desenho caso-controle foi evitado?	Não Alto risco	Não Alto risco	Não Alto risco	Sim Baixo risco
O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Não é possível responder Risco incerto			
Aplicabilidade				
Há preocupações de que os pacientes e cenários incluídos não correspondam à questão de pesquisa?	Não é possível responder Risco incerto			
Teste de interesse				
<i>Risco de viés: a realização e/ou interpretação do teste de interesse pode ter introduzido viés?</i>				
Os resultados do teste de interesse foram interpretados sem conhecimento dos resultados do teste referencial?	Não é possível responder Risco incerto			
Se um limiar foi utilizado, ele foi pré-estabelecido?	Não é possível responder Risco incerto			



<i>Aplicabilidade</i>				
Há preocupação que o teste índice (incluindo sua condução e aplicabilidade) diferem da questão de pesquisa?	Não Baixo risco	Não Baixo risco	Não Baixo risco	Não Baixo risco
Teste referência				
<i>Risco de viés: o teste referência utilizado, assim como sua realização e/ou interpretação pode ter introduzido viés?</i>				
O teste referência provavelmente classifica corretamente a condição clínica de interesse?	Não é possível responder Risco incerto			
Os resultados do teste referência foram interpretados sem conhecimento dos resultados do teste de interesse?	Não é possível responder Risco incerto			
<i>Aplicabilidade</i>				
Há preocupações de que a doença de interesse conforme definida pelo teste referência, não corresponda à definição da questão de pesquisa?	Não é possível responder Risco incerto	Não é possível responder Risco incerto	Não Baixo risco	Não Baixo risco
Fluxo e momento de realização do teste				
<i>Risco de viés: o fluxo de pacientes pode ter introduzido viés?</i>				
Houve um intervalo apropriado entre a realização do teste de interesse e do teste referência?	Não é possível responder Risco incerto			
Todos os pacientes realizaram o mesmo teste referência?	Sim Baixo risco	Sim Baixo risco	Sim Baixo risco	Sim Baixo risco
Todos os pacientes foram considerados na análise?	Sim Baixo risco	Sim Baixo risco	Sim Baixo risco	Sim Baixo risco

PIRD: acrônimo para pergunta estruturada sobre acurácia de teste diagnósticos (P: população; I: teste de interesse; R: teste referência; D: desfecho/doença de interesse)

DISCUSSÃO

Os achados apresentados ressaltam algumas questões críticas para o diagnóstico de casos suspeitos e o rastreamento em larga escala da COVID-19.

Os estudos conduzidos por Li e Guo sugeriram alta sensibilidade e alta especificidade dos testes sorológicos. No estudo conduzido por Li, a sensibilidade observada foi de 88,6% e a especificidade de 90,63% e, no estudo de Guo e colaboradores, a sensibilidade para IgA e IgM foi de 93,3% e 90,4%, respectivamente, para amostras coletadas oito dias após o início dos sintomas. A especificidade observada foi de 100%, embora os autores ressaltem a possibilidade de reatividade cruzada com SARS-CoV.

Nestes estudos, os participantes apresentaram grande variabilidade do período decorrido entre o início dos sintomas e a realização do teste, contribuindo para a incerteza em relação ao papel destes testes como confirmação diagnóstica de casos suspeitos, em fases precoces, e como estratégia de rastreamento. A maior limitação destes testes parece ser em relação à janela imunológica observada entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a produção de anticorpos em níveis detectáveis, levando a resultados falso negativos, quando os testes são aplicados em uma fase precoce pós-infecção. As altas taxas de sensibilidade encontradas por Li e por Guo devem, portanto, ser interpretadas com cautela, em virtude desta variabilidade e em virtude das limitações metodológicas desses estudos.

As potenciais vantagens destes tipos de teste incluem sua aplicação como teste rápido (*point of care*), permitindo a disponibilização de resultados rapidamente e a escalabilidade do número de testes. No estudo de Li e colaboradores, o desempenho do teste combinado de IgM e IgG apresentou consistência entre amostras coletadas periféricamente, por punção em ponta de dedo, e em punções venosas, embora esta investigação tenha sido feita em um número pequeno de pacientes.

Os nove testes rápidos com registros na Anvisa (busca realizada em 23 de março) estão divididos em testes para detecção de anticorpos de SARS-CoV-2 em

amostras de sangue total, soro e plasma e testes de *swab* de nasofaringe e/ou orofaringe para detecção do antígeno viral em vias respiratórias dos pacientes. Os registros dos testes alertam que o diagnóstico seja realizado por um médico e não por avaliação isolada do resultado do teste, pois, no caso de um estágio inicial da infecção, falsos negativos são esperados, em razão da ausência ou de baixos níveis dos anticorpos e dos antígenos de SARS-CoV-2 na amostra. Os testes apresentaram boa especificidade, sem reatividade cruzada nas avaliações realizadas.

Os registros dos testes apresentam ainda seus resultados em termos de acurácia diagnóstica. As avaliações foram realizadas pelos próprios fabricantes, com resultados publicados apenas no documento de instruções de uso. A maioria dos testes apresentou sensibilidade maior de 86%. Apenas o teste de *swab* com registro 80954880133 apresentou sensibilidade de 70%. Os valores altos de sensibilidade devem ser interpretados com cautela, já que não foram apresentadas as características clínicas dos pacientes testados, em termos de tempo de evolução dos sintomas e em relação à gravidade da doença. Todos os testes apresentaram valores de especificidade acima de 95%. Para os valores de acurácia, os testes apresentaram valores superiores a 90%.

Outra questão abordada pelos estudos incluídos refere-se à definição da melhor estratégia de coleta de amostras para a realização de rt-PCR. Esta questão é de suma importância, já que amostras com baixa carga viral podem se associar a resultados falso-positivos.

No estudo de Ye e colaboradores, foram comparadas amostras coletadas por meio de *swab* de língua ao *swab* faríngeo, para a realização de rt-PCR [Ye 2020]. Os achados parecem indicar que a sensibilidade do teste pode depender da experiência do profissional responsável pela coleta, já que os resultados diferiram entre os participantes testados por um único profissional experiente e os participantes testados por múltiplos profissionais. Apenas neste último caso, houve diferença entre os sítios de coleta, com maior de detecção pelo *swab* de língua em

relação ao *swab* de faringe (35,6% versus 33,3%, respectivamente, valor de *p* não relatado).

A busca na literatura identificou outros estudos focando nesta comparação, que, entretanto, não preencheram os critérios de inclusão por terem incluído apenas participantes com doença confirmada (casos), sem a inclusão de grupo controle (não doentes). No estudo conduzido por Yang e colaboradores, os diferentes tipos de amostras de casos confirmados foram divididos em três grupos com base no tempo de coleta em dias após o início do quadro (0-7 dias, 8-14 dias e a partir de 15 dias) [Yang 2020]. Para o grupo 0-7 dias, a amostra de escarro apresentou a maior taxa positiva nos casos graves (88,9%) e leves (82,2%), seguidos por *swabs* nasais (73,3%, 72,1%) e, em seguida, *swabs* de faringe (60,0%, 61,3%). O fluido broncoalveolar coletado durante 8-14 dias nos casos graves mostrou 100% de taxa de testes positivos. O escarro coletado durante 8-14 dias também mostrou a maior taxa positiva entre as amostras das vias respiratórias superiores em casos graves e leves, superiores às taxas de *swab* nasal e faríngeo. A taxa positiva de *swabs* faríngeos foi de apenas 50% nos casos graves e de 29,6% nos casos leves. Entretanto, estes achados não foram reproduzidos por Woelfel e colaboradores [Woelfel 2020]. Foram analisadas as primeiras amostras pareadas de *swab* e escarro colhidas em sete pacientes. Todas as amostras foram colhidas entre dois a quatro dias após o início dos sintomas. Em dois casos, as amostras de *swab* apresentaram concentrações de vírus mais altas que as amostras de escarro. O oposto foi observado em dois casos, enquanto os outros cinco casos apresentaram concentrações semelhantes nos dois tipos de amostra. Estes achados refletem a incerteza sobre o melhor tipo de amostra para a testagem com PCR.

A última comparação dos estudos incluídos envolveu a acurácia de diferentes testes de rt-PCR comparados entre si. Os achados evidenciaram que as características dos testes podem influenciar na acurácia diagnóstica, embora a confiança nos achados seja reduzida em virtude de limitações metodológicas do estudo.

Ressalta-se que todos os estudos incluídos focaram na situação de confirmação diagnóstica de casos suspeitos ou na avaliação da acurácia de uma estratégia diagnóstica em pacientes com a doença confirmada. Não foram identificados estudos que tenham avaliado a acurácia dos testes para rastreio de pessoas assintomáticas, ou mesmo em fases muito precoces do quadro infeccioso.

CONCLUSÕES

Os estudos incluídos sugerem que os testes sorológicos, incluindo os testes rápidos, parecem apresentar boa sensibilidade e especificidade, quando aplicados alguns dias após o início dos sintomas. No entanto, a qualidade dos estudos identificados é limitada e estudos futuros, com desenhos mais apropriados, podem fornecer estimativas diferentes, e mais confiáveis, daquelas que foram identificadas nesta síntese rápida. Não foram identificados estudos sobre o papel destes testes para o rastreio de casos assintomáticos. Outros pontos críticos para as estratégias diagnósticas da COVID-19 incluem a escolha do sítio de coleta para realização do rt-PCR, e características técnicas relacionadas ao rt-PCR. Não foram identificados estudos com testes rápidos com detecção de antígenos virais, embora testes com estas características estejam aprovados pela Anvisa, com base em dados apresentados pelos fabricantes.

REFERÊNCIAS

Chan JF, Yip CC, To KK, *et al.* Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/HeI real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated *in vitro* and with clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2020. doi: 10.1128/JCM.00310-20. [Epub ahead of print].

Chinese diagnosis and treatment plan of COVID-19 patients (The sixth edition). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.s>

Guo L, Ren L, Yang S, *et al.* Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa310. [Epub ahead of print].

Li Z, Yi Y, Luo X, *et al.* Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25727. [Epub ahead of print]

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, *et al.* QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.

Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, *et al.* Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. doi: 10.1101/2020.03.05.20030502v1. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.05.20030502v1>. [Acessado em 26 de março de 2020].

Yang Y, Minghui Y, Chenguang S, *et al.* Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. medRxiv 2020.02.11.20021493; doi:10.1101/2020.02.11.20021493. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.20021493v2>. [Acessado em 26 de março de 2020].

Ye G, Li Y, Lu M, et al. Experience of different upper respiratory tract sampling strategies for detection of COVID-19. *J Hosp Infect.* 2020 Mar 12. pii: S0195-6701(20)30111-0. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.012. [Epub ahead of print]

Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections*, 2020; 9(1):386-9.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727–33

Anexo 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base eletrônica	Estratégia de busca	Resultados (24/03/2020)
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 "COVID-19" [Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus" [Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR ("2019 novel coronavirus infection" OR COVID19 OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "2019-nCoV disease" OR "2019 novel coronavirus disease" OR "2019-nCoV infection") OR "COVID-19" OR (COVID) OR (SARS-CoV-2)</p> <p>#2 ((sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])</p> <p>#3 ("Mass Screening"[Mesh]) OR "Mass Screening" OR Screening OR Screenings OR "Rapid Test" OR "Rapid Tests" OR Detection OR Detections OR "Mass Screenings" OR (Screening, Mass) OR (Screenings, Mass)</p> <p>#4 #2 OR #3</p>	342

<p>Embase (via Elsevier)</p>	<p>#1 'coronaviridae'/exp OR 'coronaviridae'</p> <p>#2 'spike glycoprotein'/exp OR 'spike glycoprotein'</p> <p>#3 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'</p> <p>#4 '2019 novel coronavirus infection' OR covid19 OR 'coronavirus disease 2019' OR 'coronavirus disease-19' OR '2019-ncov disease' OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid-19' OR covid OR coronavirus OR 'sars-cov-2' OR coronaviruses OR deltacoronavirus OR deltacoronaviruses OR 'munia coronavirus hku13' OR 'coronavirus hku15' OR 'coronavirus, rabbit' OR 'rabbit coronavirus' OR 'coronaviruses, rabbit' OR 'rabbit coronaviruses' OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12' OR 'coronavirus, human' OR 'human coronavirus'</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 'mass screening'/exp OR 'mass screening' OR 'health screening'/exp OR 'health screening' OR 'health screening program'/exp OR 'health screening program' OR 'health screening programme'/exp OR 'health screening programme' OR 'longitudinal health screening program'/exp OR 'longitudinal health screening program' OR 'longitudinal health screening programme'/exp OR 'longitudinal health screening programme' OR 'population screening'/exp OR 'population screening' OR 'screening, mass'/exp OR 'screening, mass'</p> <p>#7 #5 AND #6</p> <p># 8 #7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	<p>7</p>
<p>WHO (base específica para COVID 19)</p>	<p>screening OR diagnosis OR detection OR rapid test</p>	<p>130</p>

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; WHO: World Health Organization;

Anexo 2. Testes diagnósticos com registros ativos no Brasil (busca *website* Anvisa em 23/03/2020)

Nome Técnico/Registro /Fabricante	Tempo para leitura do resultado	Apresentação	Tipo de coleta	Características de desempenho em bula
One Step Covid-2019 Test/ 80537410048 Celer Biotecnologia Sa Fabricante: Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd. - China, República Popular	15 minutos	De 1a 40 testes	Amostras de sangue, soro ou plasma que detecta os anticorpos (IgM e IgG)	<ul style="list-style-type: none"> • Amostra: 596 • (361 amostras verdadeiro-positivas 235 amostras verdadeiro-negativas) • Teste referência: casos clínicos e resultado negativo confirmado por PCR • Sensibilidade: 86,43% (IC95%: 82,4% ~ 89,6%) • Especificidade: 99,57% (IC 95%: 97,6% ~ 99,9%) • Acurácia: 91,61% (IC 95%: 89,1% -93,6%)
Coronavírus IgM e IgG (Covid-19) 10159820239 Ebram Produtos Laboratoriais Ltda	10 a 20 minutos	Kits de 10-50 dispositivos com frasco de diluinte	Amostras de sangue, soro ou plasma que detecta os anticorpos (IgM e IgG).	<ul style="list-style-type: none"> • Amostra:70 • Teste referência: PCR • Sensibilidade IgG: >99,9% • Especificidade IgG: 98% • Acurácia IgG: 98,6% • Sensibilidade IgM: 85%, • Especificidade IgM: 96%



				<ul style="list-style-type: none">• Acurácia IgM: 92,9%
Anti Covid-19 igM e igG Rapid Test 10009010356 Labtest Diagnostica S/A	10 minutos	Placa de reação 5 un; tampão 1 x 3 ml / placa de reação 100 un; tampão 4 x 3 ml	Amostras de sangue, soro ou plasma que detecta os anticorpos (IgM e IgG)	<ul style="list-style-type: none">• Sensibilidade IgG:100%(95%IC:86,0%-100%)• Especificidade IgG: 98,0% (95%IC*: 89,4%-99,9%)• Acurácia IgG: 98,6% (95%IC*: 92,3%-99,96%) • Sensibilidade IgM: 85% (IC95%: 62,1%-96,8%)• Especificidade IgM: 96,0% (IC95%: 86,3%-99,5%)• Acurácia IgM: 92,9% (IC95%: 84,1%-97,6%)
Medteste Coronavírus (Covid-19) IgM e IgG (Teste Rapido) 80560310056 Medlevensohn Comércio E Representações De Produtos Hospitalares Ltda /Fabricante: Hangzhou Biotest Biotech Co., Ltd. - China, República Popular	10 minutos	Medteste coronavírus (covid-19) igg/igm (teste rapido) - uma a 100 unidades ou Medteste coronavírus (covid-19) igg/igm (teste rapido) - 50	Amostras de sangue, soro ou plasma que detecta os anticorpos (IgM e IgG)	<ul style="list-style-type: none">• Amostra: 181• Teste referência: PCR • Sensibilidade IgG: 97,4% (IC95%: 86,2%~99,9%)• Especificidade IgG:99,3%(IC95%: 96,2%~99,9%)• Acurácia IgG: 98,9%(IC95%: 96,1%~99,9%) • Sensibilidade IgM: 86,8%(IC95%: 71,9%- 95,6%)

		unidades		<ul style="list-style-type: none"> • Especificidade IgM: 98,6%(IC95%:95%~99,8%) • Acurácia IgM: 96,1%(IC95%: 92,2%~98,4%)
<p>Covid-19 IgM e gG Eco Teste 80954880132 Fabricante: Eco Diagnostica Ltda - Brasil</p>	10 minutos	Kit com 5 cassetes 1; 5 cassetes 2; tampão de diluente: 5 x 4 ml; 5 pipetas capilares.	Amostras de sangue, soro ou plasma que detecta os anticorpos (IgM e IgG)	<ul style="list-style-type: none"> • Amostra: 70 • Teste referência: rt-PCR • Sensibilidade IgG: 95% • Especificidade IgG: 99% • Sensibilidade IgM: 90% • Especificidade IgM: 94%
<p>Eco F Covid-19 Ag 80954880131 Fabricante: Eco Diagnostica Ltda - Brasil</p>	30 minutos	1 cassete; tampão de extração com 2 ml; 1 swab estéril – até 100 cassetes; tampão de extração: 100 com 2 ml; 100 swabs estéris.	Vias respiratórias dos pacientes colhidas do nariz e garganta que detectam o antígeno (vírus)	<ul style="list-style-type: none"> • Amostra: 100 • Teste referência: rt-PCR • Sensibilidade: 86% • Especificidade: 95%
<p>Covid-19 Ag Eco Teste 80954880133</p>	10 a 15 minutos	5 tiras de teste; 5 tampões de	Vias respiratórias dos pacientes colhidas do	<ul style="list-style-type: none"> • Amostra: 80

Fabricante: Eco Diagnostica Ltda - Brasil		extração com 15 ml; 5 microtubos; 5 swabs estéreis	nariz e garganta que detectam o antígeno (vírus)	<ul style="list-style-type: none"> • Teste referência: rt-PCR • Sensibilidade: 70% • Especificidade: 97%
Coronavírus Rapid Test Diagnóstica Indústria E Comércio Ltda – Me/ Fabricante: Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd - China, República Popular	15 minutos	Kit para 25 testes: dispositivo de teste – 1x25, pipeta descartável- 1x25, solução tampão – 1x6ml, instruções de uso	Amostras de sangue, soro ou plasma que detecta os anticorpos (IgM e IgG)	<ul style="list-style-type: none"> • Amostra: 586 • Teste referência: casos clínicos • Sensibilidade: 86,4% • Especificidade: 99,6% • Acurácia: 91,6%
Família Teste Rápido Em Cassete 2019-Ncov igM e igG (Sangue Total/Soro/Plasma) Qr Consulting, Importação E Distribuição De Produtos Médicos Ltda/ Fabricante: Acro Biotech Inc. - Estados Unidos Da América	10 minutos	Jushek - conjunto para 25 testes Acrobiotech - conjunto para 25 testes	Amostras de sangue, soro ou plasma que detecta os anticorpos (IgM e IgG)	<ul style="list-style-type: none"> • Amostra: 70 • Teste referência: PCR • Sensibilidade IgG: 100% (IC95%: 86%-100%) • Especificidade IgG: 98% (IC95%: 89,4%-99,9%) • Acurácia IgG: 98,6% (IC95%: 92,3%-99,96%)



				<ul style="list-style-type: none">• Sensibilidade IgM: 85% (IC95%: 62,1%-96,8%)• Especificidade IgM: 96% (IC95%: 86,3%-99,5%)• Acurácia IgM: 92,9% (IC95%: 84,1%-97,6%)
--	--	--	--	---

IC95%: Intervalo de confiança de 95%; PCR: Polymerase Chain Reaction (reação em cadeia da polimerase); rt-PCR: reverse transcriptase reaction and Polymerase Chain Reaction (reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase)