

Avaliação do desempenho de testes imunocromatográficos para detecção de antígenos SARS-CoV-2: uma revisão da literatura

Evaluation of immunochromatographic tests performance for detection of SARS-CoV-2 antigens: a literature review

Evaluación del desempeño de pruebas inmunocromatográficas para la detección de antígenos del SARS-CoV-2: una revisión de la literatura

Recebido: 27/06/2022 | Revisado: 07/07/2022 | Aceito: 08/08/2022 | Publicado: 16/08/2022

Orlando Silva Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2584-9567>
Faculdade Estácio de Macapá, Brasil
E-mail: orlandossousa@hotmail.com

Juliana Foro da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6195-2388>
Faculdade Estácio de Macapá, Brasil
E-mail: ju.foroo@gmail.com

Maysa de Vasconcelos Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6078-9996>
Faculdade Estácio de Macapá, Brasil
E-mail: maysavb@yahoo.com.br

Resumo

Introdução: Os testes rápidos imunocromatográficos, de fácil execução e de resultado rápido, configuram importante ferramenta no diagnóstico da SARS-CoV-2, porém sua taxa de eficácia é variável a depender do fabricante, sendo necessário identificar os fatores que podem influenciar o desempenho destes testes quando comparados ao padrão-ouro, RT-PCR. *Objetivo:* Explicar as principais evidências sobre o desempenho dos testes rápidos, apontando os principais estudos que evidenciam a detecção de antígenos e discutindo o desempenho dos métodos imunocromatográficos comparado aos ensaios moleculares no diagnóstico para COVID-19. *Metodologia:* Revisão bibliográfica exploratória e descritiva, realizada por meio de pesquisas nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e plataforma de busca PUBMED, utilizando os descritores “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “lateral flow”, “immunochromatography”, “quick test”, “performance”, “evaluation”, “accuracy”, “comparison” e “antigen”, seguido de aplicação de critérios de inclusão e exclusão pertinentes ao estudo. *Resultados:* Dentre os 20 estudos selecionados na amostra final (E1 a E20), observou-se considerável variação da sensibilidade (24,3% a 100%), e menor variação de especificidade (86% a 100%) dos testes avaliados, e as principais variáveis analisadas que poderiam afetar o seu desempenho são: fatores do paciente, qualidade do processamento de amostras e operador do teste. *Conclusão:* Imunoensaios de fluxo lateral de antígeno possuem a vantagem de indicar a doença ativa, no entanto, seu uso requer cautela, principalmente em pacientes assintomáticos em que o teste possui sensibilidade diminuída.

Palavras-chave: Diagnóstico laboratorial; Imunocromatografia; COVID-19.

Abstract

Introduction: Rapid immunochromatographic tests, quick and easy-to-run, are an important tool in the diagnosis of SARS-CoV-2, but its effectiveness rate varies depending on the manufacturer, being necessary to identify the factors that can influence the performance of these tests, when compared to the gold standard, RT-PCR. *Objective:* To explain the main evidence on the performance of rapid tests, pointing the main studies that evidence the antigen detection and discussing immunochromatographic methods performance compared to molecular trials in COVID19 diagnosis. *Methodology:* Exploratory and descriptive electronic bibliographic review carried out through searches in the databases of the Virtual Health Library (BVS), Scientific Library Online (SciELO) and PUBMED search platform, using the descriptors "COVID-19", "SARS- CoV-2", "lateral flow", "immunochromatography", "rapid test", "performance", "evaluation", "precision", "comparison" and "antigen", followed by application of inclusion and exclusion criteria relevant to the study. *Results:* Among the 20 studies selected in the final sample (E1 to E20), considerable variation in sensitivity (24.3% to 100%) and lower variation in specificity (86% to 100%) were observed in the tests evaluated, and the main variables analyzed that could affect its performance are: patient factors, quality of sample processing and test operator. *Conclusion:* Lateral flow antigen immunoassays have the advantage of indicating

active disease, however, their use requires caution, especially in asymptomatic patients in which the test has decreased sensitivity.

Keywords: Laboratory diagnosis; Immunochromatography; COVID-19.

Resumen

Introducción: Las pruebas inmunocromatográficas rápidas, rápidas y fáciles de ejecutar, son una herramienta importante en el diagnóstico del SARS-CoV-2, pero su tasa de efectividad varía según el fabricante, siendo necesario identificar los factores que pueden influir en el desempeño de las mismas. estas pruebas, en comparación con el estándar de oro, RT-PCR. **Objetivo:** Explicar las principales evidencias sobre el desempeño de las pruebas rápidas, señalando los principales estudios que evidencian la detección de antígenos y discutir el desempeño de los métodos inmunocromatográficos en comparación con los ensayos moleculares en el diagnóstico de COVID19. **Metodología:** Revisión bibliográfica electrónica exploratoria y descriptiva realizada mediante búsquedas en las bases de datos de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Scientific Library Online (SciELO) y plataforma de búsqueda PUBMED, utilizando los descriptores “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “flujo lateral”, “inmunocromatografía”, “prueba rápida”, “rendimiento”, “evaluación”, “precisión”, “comparación” y “antígeno”, seguido de la aplicación de criterios de inclusión y exclusión relevantes para el estudio. **Resultados:** Entre los 20 estudios seleccionados en la muestra final (E1 a E20), se observó una variación considerable en la sensibilidad (24,3% a 100%) y menor variación en la especificidad (86% a 100%) en las pruebas evaluadas, y las principales variables analizadas que podrían afectar su desempeño son: factores del paciente, calidad del procesamiento de la muestra y operador de la prueba **Conclusión:** Los inmunoensayos de antígeno de flujo lateral tienen la ventaja de indicar enfermedad activa, sin embargo, su uso requiere precaución, especialmente en pacientes asintomáticos en los que la prueba ha disminuido la sensibilidad.

Palabras clave: Diagnóstico de laboratorio; Inmunocromatografía; COVID-19.

1. Introdução

Foram descritos em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, os primeiros casos da doença infecciosa COVID-19, causada pelo agente etiológico coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2, sigla do inglês, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) ou novo coronavírus humano 2019 (HCoV-19), que está associado a alta transmissibilidade e a danos principalmente no trato respiratório inferior tendo como consequência um grande número de óbitos. (Khalil; Khalil, 2020).

Conforme noticiado diariamente nos meios de comunicação, esta doença atingiu proporções epidemiológicas, motivando uma crise sanitária e humanitária global, com diferentes impactos sociais e econômicos, galgando para o estado de emergência pandêmico pública de importância internacional (OPAS, 2021; Lima et al, 2020c). Nesta data de 05 de novembro do ano de 2021, conforme dados do Painel do Coronavírus da OMS (COVID-19), já foram confirmados aproximadamente 250 milhões de pessoas infectadas pela COVID-19 em todo o mundo. No Brasil, são cerca de 22 milhões de casos confirmados e 608.235 óbitos, ocupando a segunda posição em número de mortes (atrás dos Estados Unidos) e a terceira (atrás da Índia) em número de casos confirmados.

Trata-se de um RNA vírus zoonótico da família Coronaviridae, capaz de codificar quatro proteínas principais: glicoproteína espicular ou spike (S) estrutural de reconhecimento e adesão, proteína envelope (E) e glicoproteína de membrana (M) formadoras do envelope do vírus, e proteína nucleocapsídeo (N) de montagem (Khalil; Khalil, 2020; Yang; Wang, 2020). Dentre elas, a glicoproteína espicular de membrana, é a responsável pela entrada viral a partir da interação com o receptor da célula hospedeira, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), envolvida na maturação do hormônio angiotensina que controla a vasoconstrição e a pressão arterial (Yang; Wang, 2020; Lima, 2020b)

A exposição a gotículas respiratórias, a aerossóis e ao contato, direto com uma pessoa infectada, ou com objetos e superfícies contaminadas (fômites), configuram a transmissão do SARS-CoV-2 (Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, 2021, p. 8-9). De acordo com a carga viral e a resposta individual associada a fatores biológicos e genéticos, tem-se um espectro de manifestação clínica, variando de assintomática a sintomática leve, com pelo menos dois dos sinais e sintomas de síndrome gripal (SG), até quadros graves e críticos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e sepse, necessitando de tratamento em unidade intensiva (UTI), com suporte de órgãos, podendo resultar em óbito (Shakaib, 2021; Perico, 2021;

Carsetti, 2020; Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, 2021, p. 9,10 e 15).

Segundo CEVIK et al. (2021), os indivíduos infectados do 2º ao 3º dia antes do início dos sintomas e do 5º ao 7º dia após o início dos sintomas tem as cargas virais mais altas e maior probabilidade de transmissão (WHO, 2021). Nesse contexto, o diagnóstico laboratorial tem como objetivo investigar casos suspeitos e auxiliar na identificação da COVID-19, através da interpretação de exames complementares como: testes imunológicos do tipo teste rápido para detecção de antígenos; testes de biologia molecular, PCR em tempo real (RT-PCR), também recomendado para confirmação da doença por ser o padrão-ouro (Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, 2020, p. 28;).

Os testes moleculares são quantitativos e altamente específicos, baseando-se na detecção do RNA viral pela amplificação do genoma, e análise do número de ciclos de replicação (Ct) necessários para produção de sinal fluorescente mensurável. A fim de evitar reações cruzadas com outros coronavírus, é recomendado triagem inicial com o ensaio do gene E seguido de confirmação usando o gene RdRp, pois possuem maior sensibilidade (Almeida et al, 2021; Touma, 2020; Corman, 2020). Já o método de imunocromatografia, consiste na formação do complexo anticorpo anti-alvo marcado e alvo, as proteínas nucleocapsídeo ou proteína espicular. Possuem especificidade aceitável, mas sensibilidade baixa quando comparado a testes moleculares. (Soh et al, 2020; Yüce et al, 2021 Touma, 2020)

Em ambos os casos, a testagem é indicada para todos os indivíduos sintomáticos em fase aguda, preferencialmente do 3º ao 7º dia do início dos sintomas para o RT-PCR e do 2º ao 7º dia para o os imunoenaios de antígeno, usando amostras de secreção nasofaríngea (SNF) ou nasal, por exemplo (Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, 2021, p. 23 e 25). Por outro lado, enquanto os resultados de testes moleculares podem levar entre 12 a 48 horas ou de 5 a 10 dias em algumas regiões, testes imunológicos para antígeno podem ser liberados em alguns minutos, além de serem mais baratos e acessíveis (Mina et al, 2020).

O elevado número de casos e óbitos provocados pela COVID-19 em todo o mundo, evidenciaram a necessidade de testes laboratoriais de fácil execução, resultado rápido e confiável e que pudessem ser realizados in loco, com a finalidade de conter a pandemia e assegurar o manejo clínico adequado aos pacientes infectados. Dessa forma, os testes de imunocromatografia ou fluxo lateral ganharam destaque e importância como principal aliado na detecção do SARS-CoV-2 e na tomada de medidas profiláticas contra a disseminação da doença (Lima et al., 2020a).

Ademais, compreender suas capacidades e limitações é essencial para uma implementação bem-sucedida. Portanto, o presente estudo é proposto com o objetivo de realizar uma revisão de literatura sobre a avaliação do desempenho de testes de imunocromatografia para detecção de antígenos do SARS-CoV-2 frente ao padrão-ouro (RT-PCR e identificar fatores que podem influenciar o desempenho destes testes.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, exploratório de revisão integrativa da literatura. Esse método de pesquisa estabelece sintetizar resultados de informações atualizadas em uma distinta temática, de maneira ampla e sistemática, fornecendo conhecimento mais abrangente da literatura, constituindo uma análise atualizada, podendo elaborar uma revisão integrativa de modo a obter uma imensidade de informações para reconhecer, analisar e descrever conhecimento acerca de um determinado assunto respaldando-se em estudos anteriores, contribuindo assim para o fornecimento de subsídios para melhor conhecimento do tema tratado (Ercole; et al., 2014).

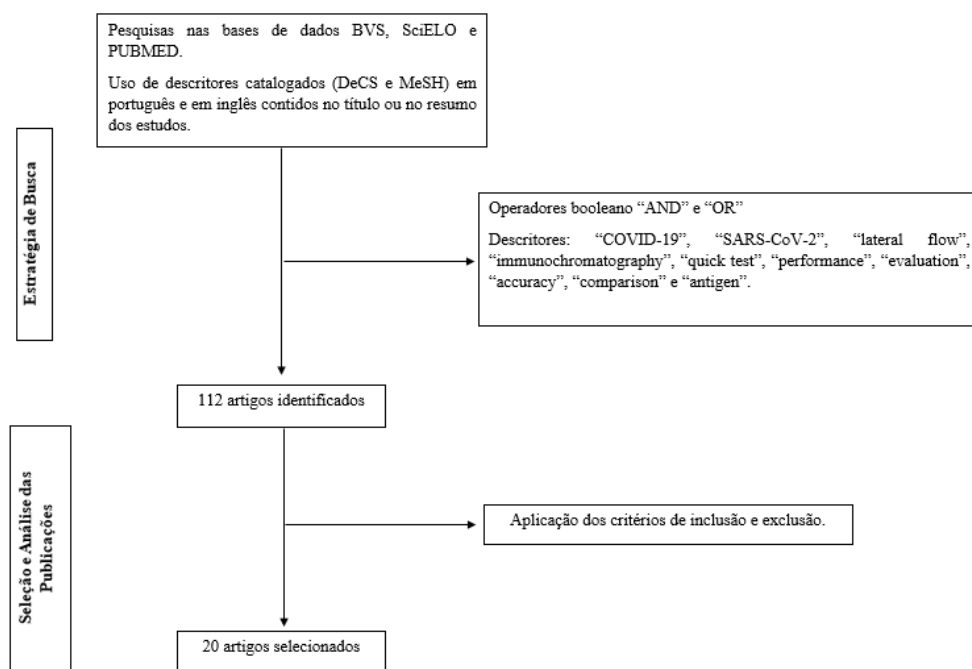
A identificação de artigos foi realizada, em abril e maio de 2022, a partir de pesquisas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e plataforma de busca PUBMED, que utiliza o Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE).

Para a busca dos artigos utilizaram-se termos catalogados em Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical

Subject Headings (MeSH) em português e em inglês contidos no título ou no resumo dos estudos. Foram utilizados, em associação com operadores booleano “AND” e “OR”, os descritores: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “lateral flow”, “immunochromatography”, “quick test”, “performance”, “evaluation”, “accuracy”, “comparison” e “antigen”.

A seleção das publicações científicas obedeceu aos seguintes critérios de inclusão: estudos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas português e inglês, publicados entre os anos de 2020 a 2022; que relataram dados de desempenho clínico de testes rápidos para detecção de antígenos; que mediu desempenho dos testes rápidos contra qualquer ensaio de RT-PCR; que utilizaram apenas amostras nasofaríngeas ou combinadas oro/nasofaríngeas; que a população sintomática e/ou assintomática, que os testes foram realizados no local de atendimento ou no laboratório após o transporte da amostra e que forneceu informações sobre sensibilidade, especificidade. Os estudos que não atenderam aos critérios de inclusão foram considerados não elegíveis. Excluí-se, também, artigos que não estavam disponíveis na íntegra, estudos laboratoriais retrospectivos e estudos que não forneceu dados apropriados de sensibilidade e especificidade. Ver Figura 1 – Fluxograma.

Figura 1. Fluxograma da metodologia.



Fonte: Autores.

Posteriormente, foi aplicada a técnica de extração de dados dos artigos científicos selecionados. Foram retirados dados primários, a partir do preenchimento de uma ficha, para cada estudo, com as informações a seguir: autor e ano, periódico de publicação, título, objetivo principais resultados e conclusões.

3. Resultados e Discussão

Utilizando a combinação dos descritores nas bases de dados consultadas, foram identificados 112 artigos, destes, após a seleção dos estudos consoante os critérios de inclusão e exclusão, 20 estudos (E1 a E20) foram selecionadas constituindo a amostra final (Quadro 1).

Quadro 1. Informações dos artigos selecionados para revisão.

E	Autor	País	Período	Título	Objetivo
E1	Krüttgen A, et al (2021)	Alemanha	Não informado	Comparação do teste rápido de antígeno SARS-CoV-2 com o kit real star SARS-CoV-2 RT-PCR.	Descrever a comparação do teste rápido de antígeno SARS-CoV-2 (Roche, Suíça) e o kit Real Star SARS-CoV-2 RT PCR.
E2	Kohmer, N. et al (2021)	Alemanha	Novembro/2020	O desempenho clínico comparativo de quatro testes rápidos de antígeno SARS-CoV-2 e sua correlação com a infecciosidade in vitro.	Avaliar o desempenho clínico de três ensaios de fluxo lateral e um ensaio de imunofluorescência microfluídica, e os tampões de lise prescritos pelos fabricantes por sua capacidade de inativar o SARS-CoV-2.
E3	Aoki, K. et al (2021)	Japão	Não informado	Avaliação da utilidade clínica do novo reagente de detecção de antígeno de coronavírus, Espline® SARS-CoV-2.	Relatar o desempenho do teste rápido usando amostras de swab nasofaríngeo coletadas de pacientes internados e avaliar esse teste em comparação com RT-PCR e em relação ao número de dias desde o início dos sintomas.
E4	Pickering, S. et al (2021)	Reino Unido	Março a outubro/ 2020	Desempenho comparativo de testes de antígeno de fluxo lateral SARS-CoV-2 e associação com detecção de vírus infeccioso em amostras clínicas: um estudo de avaliação laboratorial de centro único.	Avaliar em detalhes a relação entre o valor de Ct, carga viral, cultura quantitativa de vírus infeccioso e positividade do teste de antígeno, e fornecer uma comparação direta independente e imparcial de seis testes de antígeno comercial amplamente disponíveis.
E5	Merrick, B et al (2021)	Reino Unido	Dezembro/2020 a janeiro/2021	Implantação no mundo real da detecção de antígeno SARS-CoV-2 de fluxo lateral no departamento de emergência para fornecer diagnóstico rápido, preciso e seguro do COVID-19.	Determinar se o teste LFD pode ser implantado com segurança no ED para fornecer uma capacidade de teste universal eficaz de SARS-CoV-2.
E6	Houston, H et al (2021)	Reino Unido	Novembro a dezembro/2020	Precisão diagnóstica e utilidade dos ensaios de fluxo lateral do antígeno SARS-CoV-2 em admissões médicas com possível COVID-19.	Comparar a precisão diagnóstica do Innova SARS-CoV-2 Antigen Rapid Qualitative Test com o SARS-CoV-2 RT-PCR de swabs nasofaríngeos.
E7	Ishii, T. et al (2021)	Japão	Agosto a setembro/ 2020	Imunocromatografia e imunoensaio enzimático quimioluminescente para diagnóstico de COVID-19.	Avaliar a utilidade de dois testes de detecção de antígeno SARS-CoV-2, Espline e Lumipulse, usando swabs nasofaríngeos e amostras de saliva.
E8	Homza, M. et al (2021)	República Tcheca	Não informado	Teste de antígeno Covid-19: melhor do que sabemos? Um estudo de precisão de teste.	Avaliar um dos testes rápidos candidatos considerados pelo Ministério da Saúde da República Tcheca para inclusão no esquema de testes de alto rendimento e realizar uma análise da viabilidade do vírus em todas as amostras onde os resultados de RT-PCR e teste rápido diferirem.
E9	Landaas, E. T. et al (2021)	Noruega	Outubro a novembro/2020	Desempenho diagnóstico de um teste rápido de antígeno SARS-CoV-2 em uma grande coorte norueguesa.	Examinar o desempenho do dispositivo de teste rápido Panbio™ COVID-19 Ag da Abbott para testes de SARS-CoV-2 em um ambiente de baixa a média prevalência na Noruega.
E10	Peña-Rodríguez, M. et al (2021)	México	Outubro a novembro/2020	Avaliação de desempenho de um ensaio de fluxo lateral para detecção de antígeno nasofaríngeo para diagnóstico de SARS-CoV-2.	Avaliar o desempenho de um imunoensaio cromatográfico para o diagnóstico rápido do antígeno SARS-CoV.

E11	Pérez-García, F. et al (2021)	Espanha	Outubro/2020	Desempenho diagnóstico dos testes de diagnóstico rápido do antígeno CerTest e Panbio para diagnosticar a infecção por SARS-CoV-2.	avaliar o desempenho diagnóstico de dois Ag-RDTs.
E12	Jääskeläinen, A E et al (2021)	Finlândia	Abril a novembro/ 2020	Avaliação de três testes rápidos de detecção de antígeno de fluxo lateral para o diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2	Avaliar três RADTs SARS-CoV-2 marcados com CE IVD: Sofia (Quidel), Standard Q COVID-19 Ag (SD Biosensor) e Panbio™ (Abbott).
E13	García-Fiñana, M. et al (2021)	Reino Unido	Novembro/2020	Desempenho do teste de fluxo lateral rápido do antígeno innova SARS-CoV-2 no piloto de teste assintomático de liverpool: estudo de coorte baseado na população.	Avaliar o desempenho do teste de fluxo lateral rápido (LFT) do antígeno SARS-CoV-2 versus teste de reação em cadeia da polimerase na população geral assintomática que frequenta os centros de teste.
E14	Pérez-García, F. et al (2021).	Espanha	Dezembro/2020	Avaliação comparativa dos testes de diagnóstico rápido de antígeno panbio e sd biosensor para diagnóstico de COVID-19.	Avaliar o desempenho diagnóstico de dois desses Ag-RDTs comercializados.
E15	Abusrewil, Z. et al (2021).	Líbia	Outubro a dezembro/2020	Desempenho em escala de tempo do teste rápido de antígeno para SARS-CoV-2: avaliação de 10 ensaios rápidos de antígeno.	Avaliar o desempenho de 10 imunoenaios de antígeno viral de dispositivo de fluxo lateral para a detecção de SARS-CoV-2 em amostras de swab nasofaríngeo.
E16	Stohr, J. J J M et al (2022)	Holanda	Dezembro/2020 a janeiro/2021	Autoteste para detecção de infecção por SARS-CoV-2 com testes rápidos de antígeno para pessoas com suspeita de COVID-19 na comunidade.	Avaliar o desempenho do autoteste nasal de turbina média usando testes rápidos de detecção de antígeno (RDT) para pessoas com suspeita de doença por coronavírus 2019 (COVID-19) na comunidade.
E17	AndreanI, J. et al (2021).	França	Não informado	Avaliação de seis testes rápidos comerciais de antígeno SARS-CoV-2 em swabs nasofaríngeos: melhor conhecimento para melhor gerenciamento do paciente?	avaliou o desempenho de seis testes de antígenos em comparação com RT-PCR em uma coorte de pacientes ambulatoriais.
E18	Takeuchi, Y. et al (2021).	Japão	Outubro a dezembro/2020	A avaliação de um teste de antígeno recém-desenvolvido (quicknavi™-covid19 ag) para SARS-CoV-2: um estudo observacional prospectivo no japão.	Avaliar o desempenho analítico e clínico do QuickNavi™-COVID19 Ag usando amostras clínicas coletadas prospectivamente. Além disso, analisar os fatores que podem influenciar a sensibilidade e especificidade.
E19	Kyritsi, M. et al. (2021).	Grécia	Março a abril/2021	Teste rápido ag 2019-ncov (prognosis, biotech, larissa, grécia); avaliação de desempenho em ambiente hospitalar com RT-PCR em tempo real.	Estimar a sensibilidade e especificidade de um RAT produzido localmente e recentemente aprovado, Teste Rápido Ag 2019-nCoV (PROGNOSIS, BIOTECH, Larissa, Grécia), em ambiente hospitalar. Avaliar sua precisão para determinação da carga viral em comparação com o método de referência RT-qPCR.
E22	Jian, M-Jr et al. (2022).	Taiwan	Mai/2021	Avaliação clínica da detecção rápida do antígeno SARS-CoV-2 em comparação com o ensaio RT-PCR para variantes emergentes em um local de teste comunitário de alto rendimento em taiwan.	O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho clínico do COVID-19 Antigen Rapid Test Kit (Eternal Materials, New Taipei City, Taiwan) em comparação com o teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) usando um kit RT-PCR quantitativo multiplex com dual- genes alvo (<i>E, NI</i>) no sistema LabTurbo AIO 48 (LabTurbo, Taipei City, Taiwan).

E: estudo (artigo). Fonte: Os autores.

A partir destes estudos selecionados, identificou-se a utilização de uma variedade de testes rápidos para detecção de antígenos SARS-CoV-2, de diferentes fabricantes, conforme demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2. Testes rápidos para detecção de antígenos SARS-CoV-2 relatados nos estudos selecionados e relacionados conforme identificação, fabricantes, país de origem, alvo e estudos em que foram aplicados.

Nome	Fabricante	País	Alvo	Estudo (E)
SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test	Roche			E1, E2, E16
Innova SARS-CoV-2 Antigen Rapid Qualitative Test	Xiamen Biotime Biotechnology	China	N	E4, E5, E6, E13
RIDA® QUICK SARS-CoV-2 Antigen	R-Biopharm AG)	Alemanha	NI	E2
NADAL® COVID-19 Ag Test (cassete de teste)	Nal von Minden GmbH)	Alemanha	NI	E2
Espline® SARS-CoV-2	Espline; Fujirebio Inc	Japão	N	E3, E7, E15, E17
Spring Healthcare SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Cassette	Shanghai ZJ Bio - Tech	China	N	E4
E25Bio Teste de diagnóstico rápido	E25Bio	EUA	N	E4
Codifique o dispositivo de teste rápido de antígeno SARS-CoV-2	Zhuhai Encode Medical Engineering	China	N	E4
SureScreen COVID-19 Teste rápido de antígeno Cassette	SureScreen Diagnostics	Reino Unido	N	E4, E5
Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device	Abbott Diagnostic GmbH	Alemanha	N	E9, E11, E12, E14, E15, E17
Covid-19 ECOTEST	Assure Tech	China	NI	E8
Teste Standard Q COVID-19 Ag	SD Biosensor	Coreia	N	E10, E12, E17
<i>CerTest SARS-CoV-2 Ag One Step Card Test</i>	Certest Biotec SL	Espanha	N	E11, E15, E17
Fluorecare SARS-CoV-2,	Shenzhen Microprofit Biotech Co	China	S	E15
RapiGen Covid-19 Ag Detection Kit	Biocredit		N	E15
Flowflex™ SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test	Acon		N	E15
Assut Europe teste de antígeno COVID-19			N	E15
Cassete de teste rápido de antígeno de coronavírus	Orient Gene	China	N	E15, E17
AMP Rapid Test SARS-CoV-2 Ag	AMP Diagnostics		N	E15
BD Veritor System (BD-RDT)			NI	E16
QuickNavi™-COVID19 Ag			NI	E18
Teste Rápido Ag 2019-nCov	Prognosis, Biotech	Grécia	N	E19
COVID-19 Antigen Rapid Test Kit			N	E20

N: proteína nucleocapsídeo-N; S: proteína Spike-S; NI: não informado pelo autor. Fonte: Os autores.

Pode-se observar no Quadro 2, a identificação de um total de 23 diferentes testes avaliados nas publicações e que compõem a amostra desse estudo. Nesse contexto, o teste Panbio™ foi o que teve maior número de publicações, aparecendo em 6 artigos. Em seguida com 4 publicações, os testes Espline®. O teste Innova, Roche, Teste Standard Q COVID-19 Ag e CerTest da Certest Biotec SL apareceram em 3 artigos, e os testes da, SureScreen Diagnostics, e Orient Gene em 2 publicações cada.

Os testes rápidos, mais adequadamente nominados “testes laboratoriais remotos” (TLR), utilizam a metodologia imunocromatográfica, também denominada de imunodeteção de fluxo lateral, para pesquisa das proteínas virais Nucleocapsídeo (N) e proteína Spike (S) do SARS-CoV-2 em amostras nasofaríngea obtidas por swabs nasais (Touma, 2020). São testes simples de fácil execução e que apresentam resultados em até 30 minutos podendo ser feito no local sem requerer equipamentos. Além disso, possuem a vantagem de indicar a doença ativa (OPAS, 2020; Yüce et al, 2021). O presente estudo identificou que os testes rápidos, exceto o Fluorecare SARS-CoV-2 cujo alvo proteína S, usaram como antígeno alvo a proteína viral N (nucleocapsídeo), que é a mais abundante do vírus.

Os testes rápidos imunocromatográficos, em geral, são compostos de um cassete de plástico com poços para a amostra e o tampão, envolvendo uma tira ou fita de nitrocelulose (matriz polimétrica) na qual há uma linha controle e uma linha teste com anticorpos de captura específicos para o alvo, que é a proteína-N ou a proteína-S. No cassete, a amostra biológica é depositada no poço de amostra, nessa área de aplicação da amostra há um conjugado de anticorpos anti-alvo (N ou S) marcados com nanopartículas de ouro (revelador róseo). Por conseguinte, se o alvo estiver presente na amostra, haverá formação do complexo (alvo + anti-alvo marcado) que ao se mover na tira por capilaridade, e encontrar a primeira linha teste (T), tal complexo se liga aos anticorpos de captura presente na referida linha. Logo, será visível uma banda (linha) colorida devido as nanopartículas de ouro. Ainda, a amostra continua a se mover na tira em direção a linha controle (C), que vem após a linha teste. Então os anticorpos marcados com ouro que estão em excesso, se movendo ao longo da tira, são capturados por anticorpos de captura contra anticorpo marcado presente na linha controle. Nessa linha C sempre deverá ser observado o desenvolvimento de uma banda colorida (Soh et al, 2020; Yüce et al, 2021).

O desempenho de um teste rápido para detectar SARS-CoV-2 é definido com base na determinação de sua sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e valor preditivo positivo (VPP) em comparação com um teste padrão de referência que detecta ácidos nucleicos (geralmente rRT-PCR) (OPAS, 2020a; Weissleder et al, 2020).

Sensibilidade indica a proporção de indivíduos que possuem a doença e tem teste positivo. A especificidade corresponde a proporção de indivíduos que não têm a doença e apresentam teste negativo. A sensibilidade e especificidade são parâmetros importantes na avaliação de um teste laboratorial (Ferreira & Patino, 2017a).

A OMS, consoante suas diretrizes, recomenda e define um percentual mínimo de 80% de sensibilidade e 97% de especificidade para testes de detecção de antígenos, para identificar pacientes com COVID-19, em comparação a um ensaio molecular de amplificação de ácido nucleico (OMS, 2021).

A Tabela 1 elenca os valores de sensibilidade e especificidade encontrada pelos autores em seus estudos.

Tabela 1. Valores de sensibilidade e especificidade (intervalo de confiança 95%) do estudo, conforme teste imunocromatográfico.

Ensaio	TA	N	Autor	S. %	E. %
SARS-CoV-2 Rapid Ag Test (Roche)	NF	150	Krüttgen A, et al (2021)	70,7	96
	NF	100	Kohmer, N. et al (2021)	43,2	100
	NF	1606	Stohr, J. J J M et al (2022).	61,5	99,7
Innova SARS-CoV-2 Antigen Rapid Qualitative Test	NF	-----	Pickering, S. et al (2021)	89	99
	NF	743	Merrick, B et al (2021)	69,7	99,1
	CO	5869	García-Fiñana, M. et al (2021)	40	99,9
	NF	728	HOUSTON, H et al (2021)	86,4	95,1
RIDA [®] QUICK SARS-CoV-2 Ag	NF	100	Kohmer, N. et al (2021)	39,2	96,2
NADAL [®] COVID-19 Ag Test Casset	NF	100	Kohmer, N. et al (2021)	24,3	100
Espline [®] SARS-CoV-2	NF	129	Aoki, K. et al (2021)	39,7	97
	NF	271	Ishii, T. et al (2021)	90,9	100
	NF	231	Abusrewil, Z. et al (2021)	80	100
	NF	239	Andreani, J. et al., 2021	66,9	100
Spring Healthcare SARS-CoV-2 Ag	NF	--	Pickering, S. et al (2021)	77	98
E25Bio Teste de diagnóstico rápido	NF	--	Pickering, S. et al (2021)	75	86
Codifique dispositivo de teste rápido de antígeno SARS-CoV-2 (Encode)	NF	--	Pickering, S. et al (2021)	74	100
SureScreen COVID-19 Teste rápido de antígeno Cassette	NF	--	Pickering, S. et al (2021)	65	100
	NF	679	Merrick, B et al (2021)	71,9	99,1
Panbio [™] COVID-19 Ag Rapid Test Device	NF	3991	Landaas, E. T. et al (2021)	74,4	99,9
	NF	320	Pérez-García, F. et al (2021)	60	100
	NF	190	Jääskeläinen, A E et al (2021)	83	100
	NF	356	Pérez-García, F. et al (2021)	60	100
	NF	231	Abusrewil, Z. et al (2021)	76,9	100
	NF	239	Andreani, J. et al (2021)	60,5	100
Covid-19 ECOTEST	NF	494	Homza, M. et al (2021)	76,2	97,3
Teste Standard Q COVID-19 Ag	NF	369	Peña-Rodríguez, M. et al (2021)	75,9	100
	NF	198	Jääskeläinen, A E et al (2021)	81	100
	NF	239	Andreani, J. et al (2021)	63,7	99,1
CerTest SARS-CoV-2 Ag One Step Card Test	NF	320	Pérez-García, F. et al (2021)	53,5	100
	NF	231	Abusrewil, Z. et al (2021)	62,5	100
	NF	239	Andreani, J. et al (2021)	53,2	100
Fluorecare SARS-CoV-2,	NF	231	Abusrewil, Z. et al (2021)	91,7	100
RapiGen Covid-19 Ag Detection Kit	NF	231	Abusrewil, Z. et al (2021)	62,5	100

Flowflex™ SARS-CoV-2 Ag Rap Te	NF	231	Abusrewil, Z. et al (2021)	100	100
Assut Europe teste de Ag-COVID-19	NF	231	Abusrewil, Z. et al (2021)	71,4	100
Cassete de teste rápido de antígeno de coronavírus (Orient Gene)	NF	231	Abusrewil, Z. et al (2021)	50	100
	NF	239	Andreani, J. et al (2021)	67,7	100
AMP Rapid Test SARS-CoV-2 Ag	NF	231	Abusrewil, Z. et al (2021)	85,7	100
BD Veritor System (BD-RDT)	NF	1595	Stohr, J. J J M et al (2022)	49,1	99,9
QuickNavi™-COVID19 Ag	NF	1186	Takeuchi, Y. et al (2021)	86,7	100
Teste Rápido Ag 2019-nCov	NF	624	Kyritsi, M. et al (2021)	85,5	99,9
COVID-19 Antigen Rapid Test Kit	NF	2096	Jian, M-Jr et al (2022)	76,4	99,3

TA: tipo de amostra biológica coletada; N: número de amostras; S: sensibilidade; E: especificidade; NF: nasofaríngeo; CO: combinado (nasofaríngeo + orofaríngeo). Fonte: Os autores.

A determinação da sensibilidade e especificidade, pelos autores, foi obtida a partir de amostras de swab nasofaríngeo de pacientes, sintomáticos e assintomáticos, RT-PCR positivo e negativo para COVID-19, independente de carga viral. Neste trabalho, observou-se a variação de sensibilidade entre 24,3% e 100% dentre os estudos amostrados conforme dados da Tabela 1. Por outro lado, a especificidade apresentou menor variação, 86% a 100%.

Dos autores incluídos nesta revisão, cujo os testes ensaiados em seus estudos não alcançaram o percentual mínimo de sensibilidade preconizado pela OMS, comumente atribuíram ao fato de que no conjunto de amostras analisadas, a proporção de amostras com carga viral alta foi menor do que amostras com carga viral baixa e/ou muito baixa, ocasionando diminuição da sensibilidade. Além disso, os autores relataram, também, que a baixa sensibilidade em seus estudos se deveu, em sua maioria, a amostras obtidas de pacientes assintomáticos e/ou fora do período médio indicado para realização do teste rápido.

As menores taxas de sensibilidade foram observadas no estudo de Kohmer et al., (2021). Em seu estudo, o autor avaliou o desempenho dos testes NADAL @COVID-19 Ag Test Casset, SARS-CoV-2, RIDA @ QUICK SARS-CoV-2 Ag e Rapid Ag Test (Roche), que apresentaram taxas de 24,3%, 39,2% e 43,2% respectivamente. Em seus ensaios foram usadas amostras clínicas (swab nasofaríngeo) obtidas de 100 indivíduos em instalações de triagem, independentemente de seus sintomas clínicos. Os swabs foram suspensos em 2 mL de solução salina tamponada com fosfato (PBS) e os testes realizados em até 24 horas após a coleta. Além dos fatores inerentes ao paciente, a qualidade e processamento das amostras, provavelmente, contribuíram significativamente para o desempenho ruim dos testes avaliados. Segundo Kohmer et al., (2021), o baixo desempenho se deve a vários fatores, como o momento do teste na fase de infecção, o tamanho da amostra (100), o local de amostragem, a qualidade da amostra e o seu manuseio e preparação.

Peña-Rodríguez et al., (2021), obteve sensibilidade de 75,9% e especificidade de 100% para Teste Standard Q COVID-19 Ag, o autor aponta que a sensibilidade foi afetada pelo uso de swabs nasofaríngeo para uso em teste rápido, e orofaríngeo (do mesmo paciente) usado no ensaio molecular e que a diferença da natureza clínica dessas amostras incluem ampla faixa de carga viral, contrastando com amostras limitadas com baixa carga viral relatadas pelo fabricante na determinação da sensibilidade e especificidade.

Conforme as recomendações da OMS quanto aos requisitos mínimos de desempenho para testes rápidos de detecção de antígenos SARS-CoV-2, 8 testes rápidos atenderam aos requisitos mínimos.

Tabela 2. Relação de testes rápidos para detecção de antígeno quanto aos requisitos mínimos de desempenho da OMS.

Ensaio	Autor	S. %	E. %
Innova SARS-CoV-2 Antigen Rapid Qualitative Test	Pickering, S. et al (2021)	89	99
Espline® SARS-CoV-2	Ishii, T. et al (2021)	90,9	100
	Abusrewil, Z. et al (2021)	80	100
Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device	Jääskeläinen, A E et al (2021)	83	100
Fluorecare SARS-CoV-2,	Abusrewil, Z. et al (2021)	91,7	100
Flowflex™ SARS-CoV-2 Ag Rap Te	Abusrewil, Z. et al (2021)	100	100
AMP Rapid Test SARS-CoV-2 Ag	Abusrewil, Z. et al (2021)	85,7	100
QuickNavi™-COVID19 Ag	Takeuchi, Y. et al (2021)	86,7	100
Teste Rápido Ag 2019-nCov	Kyritsi, M. et al (2021)	85,5	99,9

S. %: Sensibilidade percentual; E. %: Especificidade percentual. Fonte: Os autores.

Segundo a Tabela 2, 8 diferentes testes rápido tiveram seu desempenho avaliado por 6 autores, e a sensibilidade variou de 80% a 100% enquanto a especificidade de 99% a 100%.

A identificação de pacientes com COVID-19, está sujeita a variáveis que podem afetar o desempenho de testes rápidos para detecção do SARS-CoV-2 (OMS, 2021)

Quadro 3. Variáveis que podem afetar o desempenho de testes rápidos para detecção de antígeno SARS-CoV-2 observadas nos estudos (%)

Variável	Contexto	E (%)
Fatores do paciente	- Tempo desde o início da doença, sintomas e estado imunológico.	100
Tipo de amostra	- Nasofaríngea, nasal, narinas anteriores, turbinado médio, orofaríngea, trato respiratório inferior, saliva ou fluido oral.	NR
Qualidade e processamento das amostras	- Condições de armazenamento e diluição em meio de transporte viral.	45
Fatores virais	- Incluindo a concentração e duração da liberação de antígeno viral e variação estrutural no antígeno alvo.	NR
Alvo proteico específico detectado no ensaio	- Alguns antígenos, como o nucleocapsídeo, são produzidos em concentrações maiores que outros, como as proteínas spike; ou têm taxas de mutação mais altas (pico > nucleocapsídeo) que podem afetar a ligação do anticorpo.	NR
Problemas de design ou qualidade do produto	- Quantidade insuficiente de anticorpos ou afinidade para o(s) antígeno(s) alvo - potencial reatividade cruzada com outros microrganismos. - Embalagem ruim permitindo exposição ao calor e umidade, o que pode degradar os anticorpos no teste. - Instruções pouco claras ou incorretas que podem afetar o desempenho do teste.	NR
Transporte e/ou armazenamento inadequados		NR
Operador de teste	- Treinamento ou competência inadequada do operador de teste, o que pode levar a erros na preparação do Ag-RDT, na realização do teste ou na interpretação do resultado.	10

NR: Não Relatado, E: Estudo (artigo). Fonte: OMS (2021).

Conforme ilustrado no Quadro 3, os “fatores do paciente” como tempo desde o início da doença, sintomas e estado imunológico, são variáveis marcantes no desempenho de um teste, sendo considerada em 100% dos autores. OPAS(d), 2020, destaca que os testes rápidos apresentam melhor desempenho nos estágios iniciais da fase aguda da doença, na qual a replicação viral é maior, e que os testes rápidos para detecção de antígenos devem ser priorizados para pacientes sintomáticos decorridos até 10 dias a partir dos inícios dos sintomas, mas preferencialmente 5 a 7 dias.

Ainda, após 7 dias do início dos sintomas, os testes rápidos para detecção de antígenos têm maior tendência a resultados falso-negativos devido a diminuição da carga viral (Brümmer et al., (2021). Salienta-se, que o conhecimento do início dos sintomas, as condições pré-analíticas do teste, metodologia utilizada e momento da coleta são fatores importantes a serem considerados na interpretação e avaliação de testes diagnósticos (DIAS et al, 2020).

O Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device se destaca no número de estudos incluídos, totalizando 7. Dentre as publicações a taxa de sensibilidade variou de 60% a 83%, em amostras nasofaríngeas de paciente sintomáticos e assintomáticos, conforme dados da Tabela 1. Pérez-García, F. et al (2021b), em seu estudo, também avaliou o desempenho do teste rápido de acordo com o tempo do início dos sintomas, apontando crescimento significativo da sensibilidade com valores de 91,3%, para o teste Panbio, em pacientes com até 5 dias de sintomas. É consenso entre os autores dessa revisão, que o desempenho satisfatório dos testes de imunocromatografia para detecção do antígeno viral SARS-CoV-2 é observável naqueles indivíduos que apresentam alta carga do vírus, aumentando dessa forma a sensibilidade do teste.

Quanto a “Qualidade e processamento das amostras”, 45% (n=9) dos autores utilizaram amostras de swab nasofaríngeo pré-diluídas, em meio de transporte viral universal, solução tampão PBS ou solução salina 0,9%, para a avaliação comparativa dos testes de fluxo lateral para detecção de antígeno viral. Nesse sentido, Pickering et al., (2021), devido ao volume limitado de amostra, relatou o uso amostras de swabs suspensos em meio de transporte viral (VTM) para possibilitar a avaliação, em paralelo, de 5 diferentes testes rápidos juntamente com o teste molecular. Em seu estudo, o autor utilizou 50 µL da suspensão da amostra em VTM misturada com 100 µL de tampão fornecido por cada kit de teste e 100 µL desta solução foi utilizada para a realização do teste conforme instruções do fabricante. Ainda, o autor infere que as baixas taxas de sensibilidade encontradas se devem a etapa de pré-diluição da amostra. Nessa linha, Kohmer et al., (2021), fez uso de amostras de swabs suspensos em 2 mL de PBS para possibilitar a avaliação de desempenho diferentes testes rápidos e refere que amostras diluídas podem influenciar diretamente os valores do ensaio molecular e influenciar nas diferenças de sensibilidade dos testes rápidos.

A variável “Operador de teste” a qual discorre quanto a possíveis erros na realização do teste ocasionados pelo treinamento inadequado de quem realiza o teste ou interpreta o resultado, foi evidenciada em 2 estudos (10%). Em García-Fiñana et al., (2021) a coleta para realização de teste rápido para SARS-CoV-2 foi realizada pelo próprio paciente, e no estudo de e Stohr et al., (2022) foi realizado autoteste.

Em García-Fiñana et al., (2021), foram analisadas 5.869 amostras de indivíduos assintomáticos em pontos de coleta. Nesse estudo, o próprio indivíduo realizou auto-coleta, sob supervisão de equipe treinada, na qual foram obtidos dois swabs, um nasofaríngeo para realização do teste rápido Innova SARS-CoV-2 Antigen Rapid Qualitative Test, e outro para a realização de RT-PCR. O teste Innova apresentou sensibilidade de 40%. Segundo o autor, a sensibilidade é consideravelmente afetada pela qualidade da amostra e pela técnica de swab. Ainda, o autor levanta a hipótese de que o fato do primeiro swab ser destinado ao teste rápido esgotaria amostra clínica para a coleta de um segundo swab destinado ao teste molecular, por outro lado, no caso de auto teste o segundo swab se beneficiaria por ser coletado por pessoal treinado.

No estudo de Stohr et al., (2022), os participantes receberam kits de autoteste e foram instruídos a realiza-lo em casa, como coletar amostra turbinado-médio nasal e como interpretar o resultado. Aqueles que apresentaram teste positivo tiveram swabs nasofaríngeo e orofaríngeo coletados por profissional, em centro de coleta, para realização de RT-PCR. Nesse estudo foram avaliados 2 testes rápidos, SARS-CoV-2 Rapid Ag Test (Roche) e BD Veritor System (BD-RDT), que apresentaram sensibilidade de 61,5% e 49,1% respectivamente. Para o autor, o autoteste oferece resultados úteis, no entanto, devido aos valores baixo de sensibilidade, não recomenda o autoeteste como meio de diagnóstico para pacientes graves e orientar possíveis terapias hospitalares.

Lindner et al., (2021), conduziram um estudo na Alemanha, no qual compararam diretamente o autoteste do paciente com teste realizado por profissionais para detecção rápida de antígeno SARS-CoV-2. O estudo incluiu 146 participantes sintomáticos. A concordância percentual positiva entre o autoteste e o teste profissional foi de 91,4%, e o percentual negativo de concordância foi de 99,1%. Como pode-se observar, praticamente todos que testaram positivo ou negativo conseguiram confirmar seu resultado por meio de autoteste rápido. Isso demonstra a viabilidade do autoteste. O autor enfatiza a confiabilidade do autoteste em pessoas sintomáticas.

A testagem do ácido nucleico (NAT) usando a reação da transcriptase reversa e a reação em cadeia polimerase (RT-PCR) é o padrão ouro para o diagnóstico de COVID-19 (Touma, 2020). Nesse método, a emissão e detecção de fluorescência, dos primers e dNTPs marcados por fluorocromo, ocorre durante a amplificação do genoma viral (reação de PCR). Por conseguinte, uma fluorescência mínima, da fase exponencial de amplificação gênica, é utilizada para calcular o limite de ciclo (Ct) de cada amostra (Menezes et al, 2020).

Desse modo, Ct corresponde ao número de ciclos necessários no qual a fluorescência da amostra clínica exceda um limite mínimo definido como positivo. Os valores de Ct indicam a concentração de RNA viral, de SARS-CoV-2, em uma

amostra analisada pelo RT-PCR. Logo, valores baixos de Ct apontam altas cargas virais, e ao contrário, valores altos de Ct correlacionam-se a baixas cargas virais (MENEZES et al, 2020; GARCÍA-FIÑANA et al., 2021).

A Tabela 3 ilustra a diferença de sensibilidade em função de Ct conforme determinado por alguns autores em seus estudos.

Tabela 3. Valores das taxas (%) de sensibilidade estratificado pelo valor de Ct.

Ensaio	Autor	S.%	Sensibilidade		
			Ct-dependente %		
			Baixa Ct ≤ 35	Média Ct 25- ≤ 30	Alta Ct ≤ 25
SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test	Krüttgen A, et al, 2021	70,7	44,8	95	100
S: Innova SARS-CoV-2 Ag Rapid Q	Pickering, S. et al. 2021	89	NI	95,5	98,6
	García-Fiñana, M. et al., 2021	40	00	17	60
Spring Healthcare SARS-CoV-2	Pickering, S. et al. 2021	77	NI	85,2	95,7
E25Bio Teste de diagnóstico ráp	Pickering, S. et al. 2021	75	NI	83	94,2
Codifique dispositivo de teste ráp	Pickering, S. et al. 2021	74	NI	83	94,2
SureScreen COVID-19 Teste ráp	Pickering, S. et al. 2021	65	NI	73,9	91,3
Panbio™ COVID-19 Ag Rap	Landaas, E. T. et al., 2021	74,4	78,9	83,4	NI
	Pérez-García, F. et al., 2021	60	NI	24,4	96,4
	Jääskeläinen, A E et al., 2021	83	32	92	98
	Pérez-García, F. et al., 2021	60	5	41,3	96,5
CerTest SARS-CoV-2 Ag	Pérez-García, F. et al., 2021	53,5		14	94
Teste Standard Q COVID-19 Ag	Jääskeläinen, A E et al., 2021	81	31	91	99
QuickNavi™-COVID19 Ag	Takeuchi, Y. et al., 2021	86,7	18,8	100	96,7
Teste Rápido Ag 2019-nCov	Jian, M-Jr et al., 2022	76,4	NI	28,6	63,2

sensibilidade; Ct: ciclos totais; NI: não informado. Fonte: Os autores.

É nítido o aumento da sensibilidade quando o desempenho do teste rápido é avaliado em amostras com alta carga viral em que $Ct \leq 25$, consoante a Tabela 3. Isso demonstra a eficiência do teste rápido em detectar o vírus em pacientes que apresentam carga viral elevada e que consequentemente sejam potenciais disseminadores do vírus. No entanto, o uso do referido teste se mostra questionável em pacientes com baixa carga viral, pois nesse cenário a sensibilidade do teste é significativamente diminuída e dessa forma subestimar os casos de pacientes com COVID-19.

O estudo de Abusrewil et al., (2021), avaliou o desempenho de testes rápidos de diferentes fabricantes usando o tempo desde do início dos sintomas. Ele demonstrou o excelente desempenho em amostras com alta carga viral em $Ct \leq 25$ em geral correspondem a amostras colhidas nos primeiros 6 dias de sintomas. Ainda o autor em seu estudo, “todos os testes mostraram especificidade de 100% e sensibilidade acima de 90% para amostras de alta carga viral”

O teste rápido tem uso limitado para identificação de pacientes infectados por SARS-CoV-2, pois a infecção por COVID-19 não seria detectada na fase inicial ou tardia da doença, sendo que nessas fases normalmente ocorre baixa carga

viral. No entanto, o teste rápido pode ser aplicado para diferenciação entre indivíduos contagiosos e não-contagiosos. Amostras com baixa carga viral, que resultam em teste imunocromatográficos falso negativo, geralmente não permitem a cultura do vírus indicando baixa infectividade (Krüttgen et al, 2021).

Para Jääskeläinen et al., (2021), o uso de testes rápidos para detecção da COVID-19 deve ser avaliada considerando as vantagens e desvantagens do método. Além disso, os testes rápidos a serem utilizados como estratégia, precisam ser submetidos a validações clínicas independentes, pois o fabricante pode não ter incluído amostras clínicas satisfatórias na avaliação de desempenho do teste.

4. Conclusão

Os testes rápidos de fluxo lateral utilizam, em sua maioria, anticorpos específicos direcionados à proteína do Nucleocapsídeo (N) do SARS-CoV-2 para identificar pacientes com COVID-19. Já o padrão ouro RT-PCR, é um ensaio molecular baseado na amplificação de RNA viral, logo é factível que os testes rápidos apresentem menor sensibilidade.

Observou-se nesta revisão, uma considerável variação da sensibilidade dos testes rápidos avaliados pelos autores em seus estudos (24,3% a 100%). Por outro lado, a especificidade apresentou menor variação (86% a 100%). Esses dados demonstram a alta capacidade que esses testes possuem em identificar um indivíduo que não possui a doença, por outro lado, a probabilidade de um resultado falso negativo é significativamente alta, devendo ser considerada na identificação de paciente com COVID-19.

Ainda, quanto a variação das taxas de sensibilidade encontrada, as principais causas apontadas pelos autores foram os “fatores do paciente” e “qualidade e processamento das amostras”. Nesse sentido, os autores corroboram que o desempenho dos referidos testes é afetado principalmente pelo tempo desde o início dos sintomas e carga viral do paciente.

Destaca-se ainda, que é consenso entre os estudos, a alta sensibilidade e especificidade dos testes rápidos quando realizados no início da doença com 7 dias do início dos sintomas, quando o paciente apresenta alta carga viral. Desse modo, alguns autores apontam para a eficiência do teste em identificar indivíduos com alta poder de transmissibilidade viral, sendo uma importante ferramenta no controle da pandemia.

Por fim, os testes rápidos para detecção de antígeno viral SARS-Cov-2, são testes simples de fácil execução e que apresentam resultados em poucos minutos podendo ser feito no local sem requerer equipamentos. Além disso, possuem a vantagem de indicar a doença ativa. No entanto, o seu uso requer cautela, principalmente em pacientes assintomáticos em que o teste possui sensibilidade diminuída.

Aos autores que pretendem desenvolver trabalho semelhante a esse, sugere-se, considerar as mutações ocorridas no vírus SARS-CoV-2 bem como o uso de novas metodologias de testes rápidos que se baseiam no princípio da fluorescência. Além disso, observou-se, neste estudo o uso de cultura do vírus da COVID-19 como indicador de viabilidade do mesmo em comparação ao uso de técnicas de detecção viral como a técnica de RT-PCR. Futuros estudos podem discorrer quanto a importância de se considerar o cultivo viral como possível estratégia no manejo de pacientes ou como meio de combate da COVID-19.

Referências

Abusrewil, Z., Alhudiri, I. M., Kaal, H. H., El Meshri, S. E., Ebrahim, F. O., Dalyoum, T., Efrefer, A. A., Ibrahim, K., Elfghi, M. B., Abusrewil, S., & Elzagheid, A. (2021). Time scale performance of rapid antigen testing for SARS-CoV-2: Evaluation of 10 rapid antigen assays. *Journal of Medical Virology*, 93(12), 6512-6518. <https://doi.org/10.1002/jmv.27186>

Almeida, E., & Silva, T. (2021). SARS-COV-2: comparação dos diferentes testes de diagnóstico laboratorial : uma revisão adaptada à realidade portuguesa. *HIGEIA - Revista Científica Da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias*, ISSN 2184-5565, número especial, 9–17. <http://hdl.handle.net/10400.11/75157>

- Andreani, J., Lupo, J., Germi, R., Laugier, C., Roccon, M., Larrat, S., Morand, P., & Nemoz, B. (2021). Evaluation of six commercial SARS-CoV-2 rapid antigen tests in nasopharyngeal swabs: Better knowledge for better patient management? *Journal of Clinical Virology*, 143, 104947. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104947>
- Aoki, K., Nagasawa, T., Ishii, Y., Yagi, S., Kashiwagi, K., Miyazaki, T., & Tateda, K. (2021). Evaluation of clinical utility of novel coronavirus antigen detection reagent, Espline® SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 27(2), 319–322. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.11.015>
- Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. (2020). Departamento de Análise em Saúde e Doenças não Transmissíveis. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da Covid-19. Brasília/DF: Ministério da Saúde.
- Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. (2021). Departamento de Análise em Saúde e Doenças não Transmissíveis. Guia de vigilância epidemiológica Emergência de saúde pública de Importância nacional pela Doença pelo coronavírus 2019 – covid-19. Brasília/DF: Ministério da Saúde.
- Brümmer, L. E., Katzenschlager, S., Gaeddert, M., Erdmann, C., Schmitz, S., Bota, M., Grilli, M., Larmann, J., Weigand, M. A., Pollock, N. R., Macé, A., Carmona, S., Ongarello, S., Sacks, J. A., & Denking, C. M. (2021). Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*, 18(8), e1003735. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003735>
- Carsetti, R., Zaffina, S., Piano Mortari, E., Terreri, S., Corrente, F., Capponi, C., Palomba, P., Mirabella, M., Cascioli, S., Palange, P., Cuccaro, I., Milito, C., Zumla, A., Maeurer, M., Camisa, V., Vinci, M. R., Santoro, A., Cimini, E., Marchioni, L., & Nicastrì, E. (2020). Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases. *Frontiers in Immunology*, 11, 1664–3224. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.610300>
- Cevik, M., Tate, M., Lloyd, O., Maraolo, A. E., Schafers, J., & Ho, A. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe*, 2(1), e13–e22. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30172-5)
- Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M. L., Mulders, D. G., Haagmans, B. L., van der Veer, B., van den Brink, S., Wijsman, L., Goderski, G., Romette, J.-L., Ellis, J., Zambon, M., & Peiris, M. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3), 23. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000045>
- Dias, V. M. de C. H., Cunha, C. A. da, Vidal, C. F. de L., Corradi, M. F. D. B., Michelin, L., Muglia, V., Rocha, J. L. L., Costa, S. F., Oliveira, P. R. D. de, Carrilho, C. M., Chebabo, A., Nunes, R. R., Diego, L. A. dos S., Santos, A. S., Carneiro, M., Junior, A. S. S., Escuiçato, D., Neto, C. A., Waib, L. F., & Martins, R. (2020). Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19/ Guidelines on the Diagnosis, Treatment and Isolation of Patients with COVID-19. *Journal of Infection Control*, 9(2), 58–77. <https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/295>
- Ercole, F. F., Melo, L. S. de, & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Integrative review versus systematic review. *Reme: Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1). <https://doi.org/10.5935/1415-2762.20140001>
- Ferreira, J. C., & Patino, C. M. (2017). Understanding diagnostic tests. Part 1. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 43(5), 330–330. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000330>
- Patino, C. M., & Ferreira, J. C. (2017). Understanding diagnostic tests. Part 2. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 43(6), 408–408. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000424>
- García-Fiñana, M., Hughes, D. M., Cheyne, C. P., Burnside, G., Stockbridge, M., Fowler, T. A., Fowler, V. L., Wilcox, M. H., Semple, M. G., & Buchan, I. (2021). Performance of the Innova SARS-CoV-2 antigen rapid lateral flow test in the Liverpool asymptomatic testing pilot: population based cohort study. *BMJ*, 1637, 374. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1637>
- Houston, H., Gupta-Wright, A., Toke-Bjølgerud, E., Biggin-Lamming, J., & John, L. (2021). Diagnostic accuracy and utility of SARS-CoV-2 antigen lateral flow assays in medical admissions with possible COVID-19. *Journal of Hospital Infection*, 110, 203–205. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.018>
- Homza, M., Zelena, H., Janosek, J., Tomaskova, H., Jezo, E., Kloudova, A., Mrazek, J., Svagera, Z., & Prymula, R. (2021). Covid-19 antigen testing: better than we know? A test accuracy study. *Infectious Diseases*, 53(9), 661–668. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1914857>
- Ishii, T., Sasaki, M., Yamada, K., Kato, D., Osuka, H., Aoki, K., Morita, T., Ishii, Y., & Tateda, K. (2021). Immunochromatography and chemiluminescent enzyme immunoassay for COVID-19 diagnosis. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 27(6), 915–918. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.02.025>
- Jääskeläinen, A. E., Ahava, M. J., Jokela, P., Szivovicza, L., Pohjala, S., Vapalahti, O., Lappalainen, M., Hepojoki, J., & Kurkela, S. (2021). Evaluation of three rapid lateral flow antigen detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Journal of Clinical Virology*, 137, 104785. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104785>
- Jian, M.-J., Perng, C.-L., Chung, H.-Y., Chang, C.-K., Lin, J.-C., Yeh, K.-M., Chen, C.-W., Hsieh, S.-S., Pan, P.-C., Chang, H.-T., Chang, F.-Y., Ho, C.-L., & Shang, H.-S. (2022). Clinical assessment of SARS-CoV-2 antigen rapid detection compared with RT-PCR assay for emerging variants at a high-throughput community testing site in Taiwan. *International Journal of Infectious Diseases*, 115, 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.034>
- Khalil, O. A. K., & Khalil, S. da S. (2020). SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. *Revista de Medicina*, 99(5), 473–479. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479>
- Kohmer, N., Toptan, T., Pallas, C., Karaca, O., Pfeiffer, A., Westhaus, S., Widera, M., Berger, A., Hoehl, S., Kammel, M., Ciesek, S., & Rabenau, H. F. (2021). The Comparative Clinical Performance of Four SARS-CoV-2 Rapid Antigen Tests and Their Correlation to Infectivity In Vitro. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/jcm10020328>
- Krüttgen, A., Cornelissen, C. G., Dreher, M., Hornef, M. W., Imöhl, M., & Kleines, M. (2021). Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. *Journal of Virological Methods*, 288, 114024. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.114024>

- Kyritsi, M., Vontas, A., Voulgaridi, I., Matziri, A., Komnos, A., Babalis, D., Papadogoulas, A., Oikonomou, A., Mouchtouri, V. A., Speletas, M., & Hadjichristodoulou, C. (2021). Rapid Test Ag 2019-nCoV (PROGNOSIS, BIOTECH, Larissa, Greece); Performance Evaluation in Hospital Setting with Real Time RT-PCR. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17), 9151. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179151>
- Landaas, E. T., Storm, M. L., Tollånes, M. C., Barlinn, R., Kran, A.-M. B., Bragstad, K., Christensen, A., & Andreassen, T. (2021). Diagnostic performance of a SARS-CoV-2 rapid antigen test in a large, Norwegian cohort. *Journal of Clinical Virology*, 137, 104789. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104789>
- Lima, F. L. O., Gomes, L. N. L., Santos, C. S. C. dos, & Oliveira, G. A. L. de. (2020). Diagnóstico da COVID-19: importância dos testes laboratoriais e dos exames de imagem. *Research, Society and Development*, 9(9), e259997162. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7162>
- Lima, L. N. G. C., De Sousa, M. S., & Lima, K. V. B. (2020). As descobertas genômicas do SARS-CoV-2 e suas implicações na pandemia de COVID-19. *Journal of Health & Biological Sciences*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3232.p1-9.2020>
- Lima, N. T., Buss, P. M., & Paes-Sousa, R. (2020). A pandemia de COVID-19: uma crise sanitária e humanitária. *Cadernos de Saúde Pública*, 36(7). <https://doi.org/10.1590/0102-311x00177020>
- Lindner, A. K., Nikolai, O., Rohardt, C., Kausch, F., Wintell, M., Gertler, M., Burock, S., Hörig, M., Bernhard, J., Tobian, F., Gaeddert, M., Lainati, F., Corman, V. M., Jones, T. C., Sacks, J. A., Seybold, J., Denking, C. M., & Mockenhaupt, F. P. (2021). SARS-CoV-2 patient self-testing with an antigen-detecting rapid test: a head-to-head comparison with professional testing. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.01.06.20249009>
- Menezes, M. E., Lima, L. M., & Martinello, F. (2020). Diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. <http://doi.org/10.21877/2448-3877.20200006>
- Merrick, B., Noronha, M., Batra, R., Douthwaite, S., Nebbia, G., Snell, L. B., Pickering, S., Galao, R. P., Whitfield, J., Jahangeer, A., Gunawardena, R., Godfrey, T., Laifa, R., Webber, K., Cliff, P. R., Cunningham, E., Neil, S. J. D., Gettings, H., Edgeworth, J. D., & Harrison, H. L. (2021). Real-world deployment of lateral flow SARS-CoV-2 antigen detection in the emergency department to provide rapid, accurate and safe diagnosis of COVID-19. *Infection Prevention in Practice*, 3(4), 100186. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2021.100186>
- Mina, M. J., & Andersen, K. G. (2020). COVID-19 testing: One size does not fit all. *Science*, 371(6525), 126–127. <https://doi.org/10.1126/science.abe9187>
- Organização Pan-Americana Da Saúde – OPAS(d). (2020). Implementação de testes de detecção rápida de antígenos COVID-19 — Piloto. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53067/OPASBRAPHECOVID-1920155_por.-pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Organização Pan Americana Da Saúde – OPAS (a). (2020). Detecção de antígenos no diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 usando imunoenaios. Orientação Provisória. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53127/OPASWBAPHECOVID-1920164_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Organização Pan Americana Da Saúde – OPAS. (2021). Folha informativa sobre COVID-19: Histórico da pandemia de COVID-19. <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
- Organização Pan Americana Da Saúde – OPAS. (2020). Diretrizes laboratoriais para detecção e diagnóstico de infecção pelo vírus da COVID-19. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52523#:~:text=Em%2019%20de%20mar%C3%A7o%20de,casos%20e%20resultados%20e%20testes.>
- Peña-Rodríguez, M., Viera-Segura, O., García-Chagollán, M., Zepeda-Nuño, J. S., Muñoz-Valle, J. F., Mora-Mora, J., Espinoza-De León, G., Bustillo-Armendáriz, G., García-Cedillo, F., & Vega-Magaña, N. (2021). Performance evaluation of a lateral flow assay for nasopharyngeal antigen detection for SARS-CoV-2 diagnosis. *J Clin Lab Anal*, 35(5), e23745–e23745. <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1151917>
- Pérez-García, F., Romanyk, J., Moya Gutiérrez, H., Labrador Ballesteros, A., Pérez Ranz, I., González Arroyo, J., González Ventosa, V., Pérez-Tanoira, R., Domingo Cruz, C., & Cuadros-González, J. (2021). Comparative evaluation of Panbio and SD Biosensor antigen rapid diagnostic tests for COVID-19 diagnosis. *Journal of Medical Virology*, 93(9), 5650-5654. <https://doi.org/10.1002/jmv.27089>
- Pérez-García, F., Romanyk, J., Gómez-Herruz, P., Arroyo, T., Pérez-Tanoira, R., Linares, M., Pérez Ranz, I., Labrador Ballesteros, A., Moya Gutiérrez, H., Ruiz-Álvarez, M. J., & Cuadros-González, J. (2021). Diagnostic performance of CerTest and Panbio antigen rapid diagnostic tests to diagnose SARS-CoV-2 infection. *Journal of Clinical Virology*, 137, 104781. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104781>
- Perico, L., Benigni, A., Casiraghi, F., Ng, L. F. P., Renia, L., & Remuzzi, G. (2021). Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nature Reviews Nephrology*, 17, 46-64. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>
- Pickering, S., Batra, R., Merrick, B., Snell, L. B., Nebbia, G., Douthwaite, S., Reid, F., Patel, A., Ik, M. T. K., Patel, B., Charalampous, T., Alcolea-Medina, A., Lista, M. J., Cliff, P. R., Cunningham, E., Mullen, J., Doores, K. J., Edgeworth, J. D., Malim, M. H., & Neil, S. J. D. (2021). Comparative performance of SARS-CoV-2 lateral flow antigen tests and association with detection of infectious virus in clinical specimens: a single-centre laboratory evaluation study. *The Lancet Microbe*, 2(9), e461–e471. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00143-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00143-9)
- Shakaib, B., Zohra, T., Ikram, A., Shakaib, M. B., Ali, A., Bashir, A., Salman, M., Khan, M. A., & Ansari, J. (2021). A comprehensive review on clinical and mechanistic pathophysiological aspects of COVID-19 Malady: How far have we come? *Virology Journal*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01578-0>
- Soh, J. H., Chan, H.-M., & Ying, J. Y. (2020). Strategies for developing sensitive and specific nanoparticle-based lateral flow assays as point-of-care diagnostic device. *Nano Today*, 30, 100831. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2019.100831>
- Stohr, J. J. J. M., Zwart, V. F., Goderski, G., Meijer, A., Nagel-Imming, C. R. S., Kluytmans-van den Bergh, M. F. Q., Pas, S. D., van den Oetelaar, F., Hellwich, M., Gan, K. H., Rietveld, A., Verweij, J. J., Murk, J.-L., van den Bijllaardt, W., & Kluytmans, J. A. J. W. (2021). Self-testing for the detection of SARS-CoV-2 infection with rapid antigen tests for people with suspected COVID-19 in the community. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(5), 695-700. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.07.039>
- Takeuchi, Y., Akashi, Y., Kato, D., Kuwahara, M., Muramatsu, S., Ueda, A., Notake, S., Nakamura, K., Ishikawa, H., & Suzuki, H. (2021). The evaluation of a newly developed antigen test (QuickNaviTM-COVID19 Ag) for SARS-CoV-2: A prospective observational study in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 27(6), 890–894. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.02.029>

- Touma, M. (2020). COVID-19: molecular diagnostics overview. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 98, 947-954. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01931-w>
- Weissleder, R., Lee, H., Ko, J., & Pittet, M. J. (2020). COVID-19 diagnostics in context. *Science Translational Medicine*, 12(546), eabc1931. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc1931>
- World Health Organization. (2021). Detecção de antígenos no diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2. <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
- Yang, P., & Wang, X. (2020). COVID-19: a new challenge for human beings. *Cellular & Molecular Immunology*, 17, 555-557. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0407-x>
- Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2021). COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, 172, 112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>