

COVID-19 – TESTES DE ANTÍGENO

Péricles Dourado (BM, Msc), Thiago Ricco (Assist Téc)
Luciana Vieira (Ft, MBA, Msc, PhD), Alessandra Lima (CD, MBA, Msc, PhD)
31 de agosto de 2021

Uma infraestrutura, robusta e responsiva, para a realização de testes é essencial para o sucesso em impedir a propagação do SARS-CoV-2 (CDC, 2021). Em janeiro de 2020, os testes para detectar o SARS-CoV-2 em amostras coletadas de pacientes foram desenvolvidos logo após o sequenciamento e divulgação do genoma do vírus (CORMAN et al., 2020) e, desde então, diferentes metodologias de testagem (Quadro 1), têm sido empregadas em contextos distintos. Embora sejam o padrão de referência para diagnóstico da infecção aguda pelo SARS-CoV-2, os testes moleculares de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) não podem ser dimensionados para atender às demandas extensas da saúde pública (MINA & ANDERSEN, 2021).

Apesar de os testes moleculares poderem ser concluídos entre 12 e 48 horas após a coleta, há grandes gargalos em algumas regiões que levam a intervalos de divulgação de resultados entre 5 a 10 dias, tornando-os inúteis para prevenir a transmissão. Contudo, o desenvolvimento e a distribuição de ferramentas de rastreamento e vigilância mais simples e baratas como os testes de antígeno, que não requerem aparelhos sofisticados nem operadores extremamente qualificados, permite limitar de forma eficaz a disseminação da COVID-19 e responder a surtos da pandemia, uma vez que, a capacidade de testagem ampliada é fundamental para as respostas clínica e de saúde pública às emergências sanitárias globais (MINA & ANDERSEN, 2021).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS)

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), os testes rápidos de antígeno que atendam aos requisitos mínimos de desempenho de **sensibilidade $\geq 80\%$** e de **especificidade $\geq 97\%$** em comparação com um ensaio de referência de NAAT (teste de amplificação de ácidos nucleicos) podem ser usados para diagnosticar a infecção por SARS-CoV-2 em uma gama de configurações onde o NAAT não está disponível ou onde os tempos prolongados para divulgação dos resultados limitam a utilidade clínica (WHO, 2021a).

Nesse sentido, os países podem usar fluxo lateral de detecção de antígeno de alta qualidade ou testes de diagnóstico rápido (Ag-RDTs), que são simples de usar e oferecem resultados rápidos, para alcançar alta cobertura de testagem (Figura 1), idealmente testando todos os indivíduos sintomáticos que atendam à definição de caso para COVID-19 o mais rápido possível a partir do início da doença – na primeira semana da enfermidade (WHO, 2021b).

| Tipo de teste | Vantagens | Desvantagens |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Amplificação de ácidos nucleicos Por meio de testes manuais ou automatizados de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT), como a reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa em tempo real (rRT-PCR).</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Detecta infecção ativa - Alta sensibilidade e especificidade | <ul style="list-style-type: none"> - Tempo de resposta de horas a dias - Trabalhoso - Requer infraestrutura de laboratório e pessoal qualificado - Mais caro do que os testes rápidos de diagnóstico (RDTs) |
| <p>Teste rápido de antígeno Por meio de técnicas de imunodiagnóstico, como ensaios de fluxo lateral (LFAs), comumente chamados de testes de diagnóstico rápido ou Ag-RDTs.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Detecta infecção ativa - Pode ser usado no local do atendimento (laboratórios externos) - Fácil de executar - Resultados rápidos (normalmente menos de 30 minutos), permitindo a implementação rápida de medidas de controle de infecção, incluindo rastreamento de contato - Mais barato do que o NAAT | <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade e especificidade variáveis, geralmente inferiores ao NAAT - Sensibilidade mais baixa significa que o valor preditivo negativo é menor do que para NAAT, especialmente em locais com alta prevalência de SARS-CoV-2 - O teste NAAT confirmatório de RDT positivos é recomendado em todos os ambientes de baixa prevalência e para RDT negativos em ambientes de alta prevalência - Os resultados negativos de Ag-RDT não podem ser usados para remover um contato da quarentena |
| <p>Teste rápido de anticorpo Por meio de técnicas sorológicas, como LFAs, ensaios imunoenzimáticos (ELISAs) ou imunoenaios quimioluminescentes (CLIAs).</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Pode ser usado para detectar infecção anterior pelo SARS-CoV-2 - Pode ser usado no local do atendimento (laboratórios externos) ou em formatos de maior rendimento em laboratórios - Fácil de executar - Resultados rápidos - Mais barato do que o NAAT | <ul style="list-style-type: none"> - A significância clínica de um resultado positivo ainda está sob investigação - Resultados positivos não garantem a presença de anticorpos neutralizantes ou imunidade protetora - não deve ser usado para determinar infecções ativas em cuidados clínicos ou para fins de rastreamento de contato - A interpretação dos resultados do Ab-RDT depende do momento da doença, morbidade clínica, epidemiologia e prevalência dentro do ambiente, o tipo de teste usado, o método de validação e a confiabilidade dos resultados |

Quadro 1 – Técnicas empregadas para diagnosticar o SARS-CoV-2 – Vantagens e Desvantagens (WHO, 2020).

World Health Organization

Use of antigen-detection rapid diagnostic testing

WHO recommends that all suspected cases be tested for SARS-CoV-2

Antigen-detection diagnostic testing
Uses upper respiratory specimen or saliva to test for SARS-CoV-2 infection by detecting viral proteins (e.g. nucleoprotein).
Can be used outside of clinical and laboratory settings, including in communities (*)

Antigen-detection rapid diagnostic tests (Ag-RDT), with adequate performance (>80% sensitivity and >97% specificity compared to a NAAT reference assay) are easy to use, can rapidly detect SARS-CoV-2 infection and do not require laboratory infrastructure.

HOW, WHEN, WHERE:
Ag-RDTs are used to detect acute SARS-CoV-2 infection and are best used for:

- 1 CASE FINDING**
As a primary case-detection tool for testing all suspected cases.
Can be used to detect SARS-CoV-2 in many settings including in health facilities, testing centers, care homes, prisons, schools, communities where there is ongoing transmission.
- 2 CONTACT TRACING**
To identify infection among asymptomatic contacts of cases [1]
- 3 OUTBREAK INVESTIGATIONS**
To confirm suspected outbreaks of COVID-19 among symptomatic individuals, especially in closed or semi-closed settings including schools, care-homes, cruise ships, prisons, work-places and dormitories, etc
- 4 MONITOR TRENDS**
To monitor trends in disease incidence in communities, and particularly among frequently exposed workers, including health and care workers, irrespective of symptoms.

*AgRDT testing should be performed by trained individuals. WHO training materials can be found here: <https://extranet.who.int/hslp/content/sars-cov-2-antigen-rapid-diagnostic-test-training-package>

¹ Ag-RDTs can be used to test asymptomatic contacts of confirmed cases, even if the Ag-RDT is not specifically authorized for this use.

For more information see WHO guidance September 2020 <https://www.who.int/publications/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays>

Figura 1 – Uso de testes rápidos de antígeno (WHO, 2021c).

EUROPA

Orientações do Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças (ECDC) quanto ao uso dos testes rápidos de antígeno para COVID-19 (ECDC, 2020):

- Os testes rápidos de antígeno podem ampliar a capacidade geral de testagem para a COVID-19 devido às seguintes vantagens: tempos de resposta mais curtos e custos reduzidos, especialmente em situações em que a capacidade de realizar testes de RT-PCR é limitada;
- Por geralmente terem uma sensibilidade menor do que a dos NAAT, os testes rápidos de antígeno têm melhor desempenho em casos em que há carga viral elevada, em casos pré-sintomáticos e na fase inicial dos sintomas até cinco dias após o início das manifestações clínicas;

- O ECDC corrobora com os requisitos mínimos de desempenho dos Ag-RDTs definidos pela OMS para **≥80% de sensibilidade e ≥97% de especificidade**;
- O ECDC recomenda que os Estados-Membros da União Europeia realizem validações dos Ag-RDTs de forma independente e adequadas à realidade de cada nação antes da sua implementação;
- O uso dos Ag-RDTs é apropriado em ambientes de alta prevalência, quando um resultado positivo provavelmente indica infecção verdadeira, bem como em ambientes de baixa prevalência para identificar rapidamente casos altamente infecciosos;
- Por permitirem a detecção precoce de casos altamente infecciosos, seguida pelo rápido início do rastreamento de contatos, os Ag-RDTs podem ajudar a reduzir a cadeia de transmissão do SARS-CoV-2.

REINO UNIDO

Indivíduos assintomáticos para a COVID-19 estão aptos para realizar testes rápidos de antígeno no Reino Unido. Quem tiver interesse em realizar os testes pode buscar um kit nos postos autorizados, realizar o teste em casa e informar o resultado pela internet ou telefone para as autoridades competentes; ou, se preferir, o cidadão pode se deslocar até onde a coleta e o teste são realizados *in loco*. Para quem frequenta ou trabalha em uma escola, faculdade ou creche, aconselha-se fazer um teste duas vezes por semana e os testes rápidos poderão ser realizados nesses locais (NHS, 2021a).

Caso o resultado do teste de antígeno seja positivo o indivíduo deve (NHS, 2021b):

- Informar as autoridades sanitárias o quanto antes, caso tenha feito o teste em casa;
- Isolar-se imediatamente e verificar se outra(s) pessoa(s) que vive(m) na mesma residência também precisa(m) se isolar;
- Realizar um teste confirmatório de PCR o quanto antes, permanecer isolado até a entrega do resultado e seguir as orientações entregues junto com o resultado do teste molecular confirmatório;
- Na Inglaterra, se não realizar um teste de PCR em 2 dias após um teste rápido de antígeno, o indivíduo precisará isolar-se por 10 dias inteiros, mesmo se obtiver um resultado de PCR negativo.

Devido à probabilidade de haver resultados falsos negativos é necessário que as pessoas mantenham as medidas de proteção contra a COVID-19 mesmo em casos em que não for detectada a presença do SARS-CoV-2 no organismo, sendo necessário o isolamento por 10 dias completos, mesmo tendo recebido um resultado negativo, nos seguintes casos (NHS, 2021c):

- Quando o cidadão for informado para se auto-isolar pelo "NHS Test and Trace" porque esteve em contato próximo com alguém que testou positivo;

- Quando o indivíduo fizer um teste de PCR para confirmar o resultado de um teste rápido de antígeno positivo e houver um período maior do que 2 dias entre os exames (apenas na Inglaterra).

ESTADOS UNIDOS

O Centro de Controle e prevenção de Doenças (CDC) orienta o uso do teste de antígeno como diagnóstico ou triagem de COVID-19 em diferentes cenários (CDC, 2021):

- **DIAGNÓSTICO – Testes de pessoas com sinais ou sintomas compatíveis com os da COVID-19**

Os resultados positivos do teste do tipo NAAT ou antígeno em pessoas com sinais ou sintomas compatíveis com os da COVID-19 indicam que a pessoa tem a doença, independentemente do seu estado de vacinação. Um teste de antígeno negativo em pessoas com sinais ou sintomas de COVID-19 deve ser confirmado pelo NAAT, um teste mais sensível (Figura 2).

- **DIAGNÓSTICO – Testes de pessoas assintomáticas que tiveram exposição recente conhecida ou suspeita ao SARS-CoV-2**

Os resultados negativos do teste do tipo NAAT ou antígeno em pessoas assintomáticas com exposição recente conhecida ou suspeita sugerem que não há evidência atual de infecção. Esses resultados representam um instantâneo do momento da coleta da amostra e podem mudar se forem realizados novos testes em um ou mais dias. Em casos de maior probabilidade de exposição ao vírus pré-teste, como alta incidência de infecção na comunidade, ou um indivíduo com contato domiciliar ou contínuo com uma pessoa com COVID-19, o julgamento clínico deve determinar se um resultado de teste de antígeno positivo para alguém assintomático deve ser seguido por um NAAT confirmatório. Os resultados dos NAATs são considerados o resultado definitivo quando há uma discrepância entre o teste de antígeno e o NAAT.

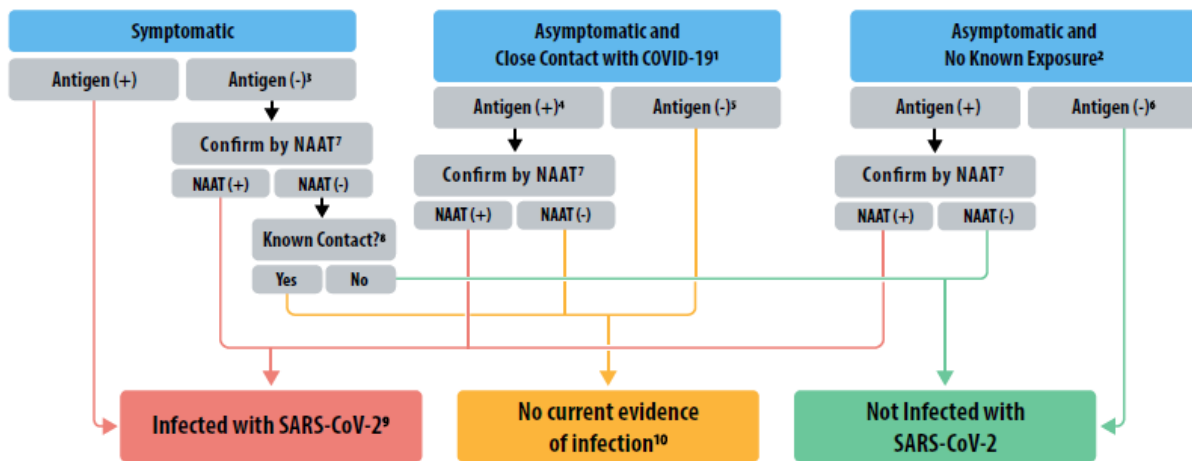
- **TRIAGEM – Testes de pessoas assintomáticas, sem exposição recente conhecida ou suspeita ao SARS-CoV-2 para identificação precoce, isolamento e prevenção da doença**

O uso de testes de antígenos para triagem nos locais de atendimento pode desempenhar um papel importante como uma estratégia de prevenção devido ao curto tempo de entrega dos resultados. Os testes de antígenos são mais sensíveis nos estágios iniciais da infecção, quando as cargas virais são altas e têm sensibilidade decrescente conforme a doença progride, quando a transmissão pode ser menos provável. Esta diminuição da sensibilidade pode ser compensada se os testes de antígeno forem repetidos com mais frequência (testes em série pelo menos semanalmente). Em ambientes de triagem onde os testes de antígeno são usados em pessoas assintomáticas, o teste confirmatório de NAAT realizado em laboratório é recomendado para indivíduos com teste positivo (Figura 2).

• **PARA DETERMINAR O FIM DA INFECÇÃO**

O uso da estratégia baseada em sintomas pode ser utilizada para determinar o fim do isolamento e das precauções para as pessoas com COVID-19, exceto para os adultos com doenças mais graves ou imunocomprometidos, os quais podem transmitir a infecção por períodos mais prolongados sendo que, nestes casos, uma estratégia baseada em teste pode ser considerada em consulta com especialistas em doenças infecciosas. A estratégia baseada em testes não é mais indicada para os demais indivíduos, a não ser para interromper o isolamento ou precauções antes do previsto pela estratégia baseada em sintomas.

Antigen Test Algorithm



¹ Single, multiple, or continuous known exposure to a person with COVID-19 within the last 14 days; perform NAAT first if short turnaround time is available, if person cannot be effectively and safely quarantined, or if there are barriers to possible confirmatory testing.

² No known exposure to a person with COVID-19 within the last 14 days.

³ If a symptomatic person has a low likelihood of SARS-CoV-2 infection, clinical discretion should determine if this negative antigen test result requires confirmatory testing.

⁴ In instances of higher pretest probability, such as high incidence of incidence of infection in the community, clinical discretion should determine if this positive antigen result requires confirmation.

⁵ In certain settings, serial antigen testing could be considered for those with a negative antigen test result; serial testing may not require confirmation of negative results. The role of a negative antigen test result in ending quarantine depends upon when it is performed in the quarantine period. See CDC's [Options to Reduce Quarantine](#) for guidance on use of antigen testing for this purpose and when a negative antigen test result indicates not infected with SARS-CoV-2.

⁶ If prevalence of infection is not low in the community, clinical discretion should consider whether this negative antigen result requires confirmation.

⁷ Nucleic acid amplification test; confirm within 48 hours using a NAAT, such as RT-PCR, that has been evaluated against FDA's reference panel for analytical sensitivity.

⁸ Known exposure to a person with COVID-19 within the last 14 days; if unsure, clinical discretion should determine whether isolation is necessary.

⁹ Isolation is necessary. See CDC's guidance for [Isolation](#).

¹⁰ Quarantine is necessary. See CDC's guidance for [Quarantine](#); clinical discretion should determine if and when additional testing is necessary.

Figura 2 – Orientações para uso do teste rápido de antígeno (CDC, 2020)

ISRAEL

Israel possui um programa em vigor até 31/12/2021 denominado “Green Pass” em que todos os maiores de três anos de idade devem apresentar o seu “Green Pass” para poderem entrar em locais que atendam às restrições deste projeto (ISRAEL, 2021a).

A lei israelense exige que indivíduos não vacinados ou que não foram infectados pelo SARS-CoV-2 apresentem um resultado de teste rápido negativo para serem admitidos em estabelecimentos que atendam às restrições do “Green Pass”. Aqueles testados por um provedor aprovado pelo Ministério da Saúde e com resultados negativos para o coronavírus podem apresentar estes resultados negativos para admissão no estabelecimento sendo que, cada laudo negativo, permanecerá em vigor por 24 horas se emitido por um provedor credenciado pelo Ministério da Saúde (ISRAEL, 2021b).

Caso o resultado do teste rápido de antígeno seja positivo, a pessoa será obrigada a ir imediatamente para o isolamento e tem até 48 horas a partir do momento em que fez o teste rápido para realizar um NAAT cujos desfechos podem ser os seguintes (ISRAEL, 2021b):

- Resultado do NAAT negativo para coronavírus – liberação do isolamento;
- Resultado do NAAT positivo para coronavírus – manter o isolamento de acordo com as orientações israelenses;
- Aqueles que não fizerem o NAAT dentro de 48 horas a partir do momento do teste rápido serão obrigados a completar o período de isolamento de 14 dias ou poderão ter seu período de isolamento encurtado caso atendam às regulamentações estabelecidas pelas autoridades locais.

BRASIL

A Gerência de Vigilância Epidemiológica de Doenças Transmissíveis da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, por meio da Nota Técnica nº 8/2021 – GVEDT – 03816 (2021), orienta o uso prioritário dos testes rápidos de antígeno nas seguintes situações:

- Triagem em gestantes sintomáticas / assintomáticas quando internadas para procedimentos obstétricos;
- Diagnosticar a infecção por SARS-CoV-2 em hipóteses em que o acesso ao NAAT seja limitado ou indisponível, ou onde o seu tempo de resposta seja prolongado;
- Em zona rural e outras áreas remotas em que há restrições de acesso aos testes moleculares;
- Nos primeiros sintomas da doença, para isolar o paciente infectado e efetivamente controlar a propagação do vírus na população;
- Suspeitas de surtos de COVID-19 em presídios, instituições de longa permanência para idosos (ILPIS) e comunidades semifechadas;
- Contatos de pacientes confirmados de COVID-19, com alta possibilidade de terem sido infectados com novas variantes, portanto com altas cargas virais;

- Na atenção básica, para o monitoramento de pacientes com doenças crônicas que se enquadram em casos suspeitos de síndrome gripal (SG) ou síndrome respiratória aguda grave (SRAG);
- Triagem de pacientes sintomáticos que necessitam de internação;
- Profissionais de saúde sintomáticos quando o NAAT não está disponível em tempo hábil.

Para diagnóstico de infecção aguda pelo novo coronavírus a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomenda o uso de testes rápidos de antígeno ou RT-PCR e exclui o uso de testes rápidos para pesquisa de anticorpos (TR-AC) para esta finalidade, os quais também não devem ser usados isoladamente para determinar se alguém pode retornar às atividades laborais (ANVISA, 2021).

Segundo a Nota Técnica nº 7/2021/SEI/GRECS/GGTES/DIRE1/ANVISA (2021), um ou mais resultados negativos de um mesmo caso suspeito (obtidos por testes rápidos) não descartam a possibilidade de infecção pelo SARS-CoV-2 e não devem ser usados como base única para tratamento ou outras decisões de gerenciamento de pacientes. Os resultados negativos devem ser combinados com observações clínicas, histórico do paciente e informações epidemiológicas e, se possível, o teste molecular pode ser realizado em pacientes sintomáticos com antígenos negativos, particularmente em indivíduos de alto risco, dependendo dos critérios clínicos e epidemiológicos.

Em Goiás, para os casos graves e óbitos, continua padronizada a utilização do NAAT, com envio de amostras ao LACEN-GO para possível sequenciamento e vigilância genômica enquanto que, para as amostras negativas para o SARS-CoV-2, deve ser realizado o Painel Viral (GVEDT, 2021).

Dentre os diferentes órgãos sanitários pesquisados para a redação da síntese, os da Nova Zelândia (NEW ZEALAND, 2021a & 2021b) e Austrália (AUSTRALIA, 2021) não utilizam os testes rápidos de antígeno em seus programas de controle da COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Nota Técnica nº 7/2021/SEI/GRECS/GGTES/DIRE1/ANVISA. 2021. Acesso em 25/08/2021.
- AUSTRALIA. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CDNA National Guidelines for Public Health Units. 2021. Acesso em 27/08/2021.
- CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Antigen test algorithm. 2020. Acesso em 24/08/2021.
- CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Overview of testing for SARS-CoV-2 (COVID-19). 2021. Acesso em 23/08/2021.
- CORMAN, V.M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020. Acesso em 23/08/2021.

ECDC – EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EAA and the UK. 2020. Acesso em 26/08/2021.

GVEDT – GERÊNCIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE GOIÁS. Nota Técnica nº 8/2021 – GVEDT – 03816. 2021. Acesso em 25/08/2021.

ISRAEL. Ministry of Health. What is a Green Pass? 2021a. Acesso em 26/08/2021.

ISRAEL. Ministry of Health. Rapid (antigen) diagnostic testing for COVID-19. 2021b. Acesso em 26/08/2021.

MINA, M.J. & ANDERSEN, K.G. COVID-19 testing: One size does not fit all. Science. 2021. Acesso em 23/08/2021.

NEW ZEALAND. How COVID-19 testing works. 2021a. Acesso em 27/08/2021.

NEW ZEALAND. Get tested for COVID-19. 2021b. Acesso em 27/08/2021.

NHS – NATIONAL HEALTH SERVICE. Regular rapid lateral flow coronavirus (COVID-19) tests. 2021a. Acesso em 26/08/2021.

NHS – NATIONAL HEALTH SERVICE. Positive test result for coronavirus (COVID-19). 2021b. Acesso em 27/08/2021.

NHS – NATIONAL HEALTH SERVICE. Negative test result for coronavirus (COVID-19). 2021c. Acesso em 27/08/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: An implementation guide. 2020. Acesso em 23/08/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. 2021a. Acesso em 24/08/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities – interim guidance. 2021b. Acesso em 23/08/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Use of antigen-detection rapid diagnostic testing. 2021c. Acesso em 24/08/2021.