

Pandemia COVID-19: Brasil registra muitos testes sorológicos de qualidade duvidosa

Aproximadamente quatro meses após o início da pandemia da COVID-19, no dia 02 de maio de 2020, o mundo registrava 3.470.777 casos confirmados por testes diagnósticos e 243.966 mortos e o Brasil apresentava 92.109 casos confirmados, com 6.410 mortes¹. Estes números são subestimados devido à incapacidade da maioria dos países em realizar testagem em massa de casos suspeitos e seus contatos. Como a efetividade do enfrentamento da epidemia de COVID-19 é altamente dependente de testes diagnósticos, o aumento do número de testes para a COVID-19 é imprescindível. Com efeito, um melhor conhecimento da situação epidemiológica do Brasil, propiciado pela testagem em massa, é essencial para definir as estratégias mais efetivas de controle da epidemia.

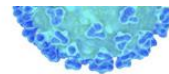
Os testes mais utilizados são o Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), que detecta o ácido nucleico do vírus, e os testes sorológicos - o Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) e o teste rápido (imunoensaio de fluxo lateral ou imunocromatografia), que permitem a detecção de anticorpos específicos. O teste de RT-PCR deve ser realizado durante a fase inicial da doença, nos primeiros sete dias após o início dos sintomas, enquanto o ELISA e os testes sorológicos rápidos devem ser realizados preferencialmente a partir do oitavo dia, embora os resultados mais consistentes se deem após duas semanas. Segundo estudos recentes sobre a COVID-19, aproximadamente 95% dos pacientes desenvolvem anticorpos contra o SARS-CoV-2 até o 16º dia após o início dos sintomas². Contudo, não foi demonstrada ainda que a produção de anticorpos se correlacione com a proteção contra essa enfermidade³.

Com o aumento da demanda e a insuficiência de infraestrutura e de material para a realização de testes de RT-PCR em massa, os testes rápidos têm sido empregados como uma alternativa diagnóstica, desconhecendo-se, no entanto, que os testes têm objetivos distintos e são complementares. Ademais, a eficiência dos testes sorológicos atualmente disponíveis tem sido questionada. Até o momento (02/05/2020), a Organização Mundial da

Saúde (OMS) não recomenda nenhum teste rápido para diagnóstico de COVID-19, mantendo a recomendação apenas do RT-PCR para confirmar a infecção⁴.

As agências reguladoras têm adotado medidas mais flexíveis para acelerar a aprovação dos produtos dirigidos para o controle da pandemia. Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration (FDA)* possui uma normativa específica para emergências que permite o uso de um produto médico não aprovado, apenas por laboratórios previamente autorizados, até que a avaliação haja sido concluída⁵. Esta normativa foi revista, em 05 de maio de 2020, com a inclusão de limites aceitáveis de desempenho dos testes. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da RDC 348/2020, isentou a necessidade de estudos de desempenho para a aprovação de produtos destinados ao controle da pandemia, caso sejam fornecidas as devidas justificativas técnicas, sem menção à utilização apenas em ambientes autorizados⁶. A ANVISA liberou o uso de testes rápidos em farmácias, o que permite a solicitação do exame diretamente pelo indivíduo interessado e sem avaliação da sua adequada recomendação. Tanto a FDA quanto a ANVISA divulgaram nota ressaltando que a liberação dos testes está relacionada ao contexto da emergência de saúde e que os mesmos não devem ser aplicados para diagnóstico definitivo de infecção por SARS-CoV-2^{7,8}.

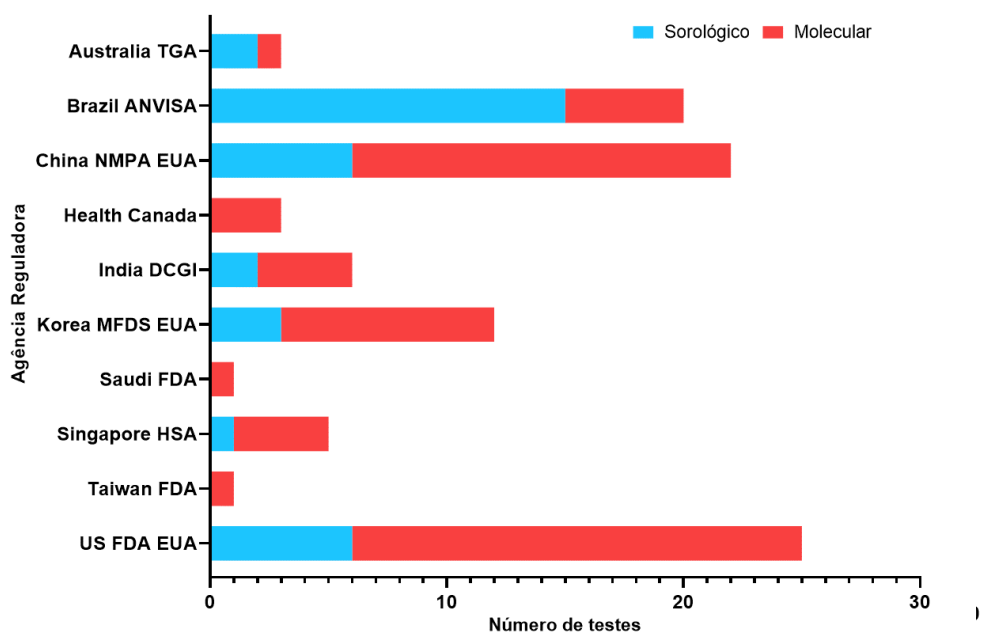
Duas iniciativas acadêmicas de avaliação da acurácia dos testes rápidos apresentaram resultados preliminares: o *National COVID Testing Scientific Advisory Panel (NCTSAP)* e o *COVID-19 Testing Project (CTP)*. O CTP avaliou dez testes rápidos utilizando amostras colhidas em diferentes tempos da evolução da doença. No período de tempo ideal após início dos sintomas para a realização do teste, entre 11 e 15 dias, os kits apresentaram sensibilidade variando de 71,4 e 85,7% (média de 80%) e especificidade entre 84,3 e 100% (média de 94%)⁹. O estudo realizado pelo NCTSAP avaliou nove testes rápidos utilizando amostras de pacientes com tempos de doença entre 4 e 27 dias. Os valores de sensibilidade variaram de 55 a 70% (média de 61,44%), enquanto a especificidade variou de 95 a 100% (média 97,88%). Quando os testes foram avaliados utilizando apenas pacientes com tempo de doença superior a 10 dias, os resultados de sensibilidade variaram entre 61 e 88% (média de 72%)¹⁰. O desempenho de um teste sorológico para COVID-19 pode ser analisado pelo risco de apresentar um resultado falsamente positivo, ou seja, indicar como positivo um



indivíduo que não tem anticorpos contra o SARS-CoV-2, e este risco é proporcional à frequência do evento na população testada. Um teste falso-positivo poderia conferir uma falsa sensação de segurança. Considera-se, então, qual é o risco de falso-positividade com os testes rápidos (imunocromatográficos) disponíveis. Para tal, **considerando que o teste tem 70% de sensibilidade e 98% de especificidade e que 5% da população é soropositiva (uma estimativa razoável para o estágio atual da epidemia no Brasil), 35% dos testes com resultados positivos seriam falsamente positivos**, ou seja, cerca de um a cada três testes positivos apresentaria um resultado errado, não correspondendo à real condição de infecção do indivíduo. Se, ao final da primeira onda epidêmica, 20% da população soropositiva (uma expectativa bastante elevada), ainda houvesse 13% dos testes positivos representados por falso-positivos; aproximadamente um de cada 8 testes positivos não teria o resultado correto.

Uma análise feita no dia 30 de abril de 2020, com dados das agências reguladoras de 8 países - Arábia Saudita, Austrália, Brasil, Canadá, China, Coreia do Sul, Estados Unidos, Índia, Singapura e Taiwan -, mostrou que o Brasil apresenta o maior número de testes sorológicos aprovados (15), seguido da China (6), conforme observado no **gráfico 1**. Em relação aos testes moleculares, o Brasil ocupa a quarta posição com 5 testes aprovados, atrás dos Estados Unidos (19), China (16) e Coreia do Sul (9). Apenas o Brasil e Austrália possuem mais testes sorológicos aprovados que testes moleculares. 2 dos 15 testes sorológicos liberados para uso no Brasil não possuem aprovação nos seus respectivos países de origem¹¹.

A utilização de testes de baixo desempenho pode levar a diagnósticos incorretos da situação epidemiológica e desperdício de recursos financeiros.



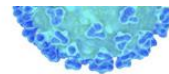
Fonte: Foundation for Innovative New Diagnostics (30/04/2020)

(20)

Gráfico 1: número de testes sorológicos aprovados

Recomendações

- Considerando os resultados das análises dos testes rápidos disponíveis atualmente no mercado, a autorização provisória deveria estabelecer parâmetros mínimos de desempenho;
- a autorização emergencial deveria ter uma validade limitada ao período de comprovação, em torno de seis meses, com autorização definitiva dependente da comprovação completa das características do produto.



Elaboração

Thiago C. Silva, Ricardo Khouri, Viviane Oliveira e Manoel Barral-Netto.

Colaboração do Grupo de Síntese de Evidências em Patogênese e Diagnóstico:

Claudia Nunes Duarte Santos; Daniela Pinto Coelho; Humberto França Ferraz de Oliveira; José Mengel; Natalia Machado Tavares, Pablo Rafael Silveira Oliveira, Samuel Goldenberg; Sofia Andrade de Oliveira; Theo de Araújo Santos, Úrsula Costa

Referências

- 1) Worldometer. Coronavirus Cases [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2020 Apr 30]. Available from: worldometers.info/coronavirus
- 2) Long QX, Liu B, Deng H et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2020 May 03]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0897-1> doi /10.1038/s41591-020-0897-1
- 3) World Health Organization. “Immunity passports” in the context of COVID-19: scientific brief [Internet]. 2020 Apr 24 [cited 2020 Apr 30]. Available from: No. WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Immunity_passport/2020.1.
- 4) World Health Organization. Advice On The Use Of Point-Of-Care Immunodiagnostic Tests For COVID-19 [Internet]. 2020 Apr 8 [cited 2020 Apr 30]. Available from: Who.Int, 2020, <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
- 5) Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>
- 6) "Legislação - Anvisa". Portal.Anvisa.Gov.Br, 2020, <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao>. Accessed 30 Apr 2020.
- 7) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso de testes rápidos - Covid-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 30]. Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/COVID+19+-+Nota+informativa+testes+ra%C2%B4pidos+\(1\).pdf/4f8e64c5-4049-4ca1-aa3a-1374b10b421e](http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/COVID+19+-+Nota+informativa+testes+ra%C2%B4pidos+(1).pdf/4f8e64c5-4049-4ca1-aa3a-1374b10b421e)

- 8) Food and Drug Administration. Important Info On The Use Of Serological (Antibody) Tests For COVID-19. 2020 [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/important-information-use-serological-antibody-tests-covid-19-letter-health-care-providers>
- 9) Whitman JD, Hiatt J, Mowery CT et al. Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. MedRxiv [Internet]. 2020 Apr 29 [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.25.20074856v1> doi: 10.1101/2020.04.25.20074856
- 10) Adams ER, Ainsworth M, Anand R et al. Evaluation of antibody testing for SARS-Cov-2 using ELISA and lateral flow immunoassays. MedRxiv [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066407v2> doi: 10.1101/2020.04.15.20066407
- 11) FindX. SARS-Cov-2 Diagnostic Pipeline - FIND [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>