

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Patologia**

Bárbara Karollyni Dutra Gonçalves Carneiro

**TESTE LABORATORIAL REMOTO PARA DETECÇÃO DE ANTÍGENO DO  
NOVO-CORONAVÍRUS (SARS-COV-2): análise crítica das instruções de uso,  
frequência de solicitação e grau de concordância comparado ao RT-PCR**

Belo Horizonte  
2023

Bárbara Karollyni Dutra Gonçalves Carneiro

**TESTE LABORATORIAL REMOTO PARA DETECÇÃO DE ANTÍGENO DO  
NOVO-CORONAVÍRUS (SARS-COV-2): análise crítica das instruções de uso,  
frequência de solicitação e grau de concordância comparado ao RT-PCR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Patologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Leonardo de Souza Vasconcellos

Belo Horizonte  
2023

## FICHA CATALOGRÁFICA

043 Carneiro, Bárbara Karollyni Dutra Gonçalves.

Teste laboratorial remoto para detecção de antígeno do novo-coronavírus (SARS-COV-2): análise crítica das instruções de uso, frequência de solicitação e grau de concordância comparado ao RT-PCR [manuscrito] / Bárbara Karollyni Dutra Gonçalves Carneiro. – 2023. 91 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Leonardo de Souza Vasconcellos.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Patologia

1. Patologia. 2. Infecções por Coronavírus. 3. COVID-19. 4. Triagem e Testes Direto ao Consumidor. 5. Bulas para o Paciente. I. Vasconcellos, Leonardo de Souza. II.

Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 616

# FOLHA DE APROVAÇÃO

23/01/2024, 11:34

SEI/UFMG - 2917040 - Folha de Aprovação



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**“TESTE LABORATORIAL REMOTO PARA DETECÇÃO DE ANTÍGENO DO NOVO CORONAVÍRUS (SARS-COV-2): ANÁLISE CRÍTICA DAS INSTRUÇÕES DE USO, FREQUÊNCIA DE SOLICITAÇÃO E GRAU DE CONCORDÂNCIA COMPARADO AO RT-PCR”**

**BÁRBARA KAROLLYNI DUTRA GONÇALVES CARNEIRO**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de **Pós-Graduação em Patologia**, como requisito para obtenção do grau de **Mestre em PATOLOGIA**, área de concentração **PATOLOGIA INVESTIGATIVA**.

Aprovada em 26 de dezembro, pela banca constituída pelos membros:

**Prof. Luis Gustavo Raimundo, Faculdade de Medicina/UFMG**

**Profa. Silvana Maria Eloi Santos, Faculdade de Medicina/UFMG**

**Prof. Leonardo De Souza Vasconcellos, Faculdade de Medicina/UFMG – ORIENTADOR**



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo de Souza Vasconcellos, Professor do Magistério Superior**, em 19/01/2024, às 12:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luis Gustavo Raimundo, Professor Magistério Superior-Substituto**, em 19/01/2024, às 14:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Silvana Maria Eloi Santos, Professora Magistério Superior - Voluntária**, em 19/01/2024, às 16:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2917040** e o código CRC **B4D7A648**.

Referência: Processo nº 23072.278390/2023-88

SEI nº 2917040

Este trabalho foi desenvolvido pelo Grupo de Pesquisa em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial da Universidade Federal de Minas Gerais (GPPCML/CNPq).

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus!

Aos meus pais por todo incentivo em me ensinar a ir atrás de conhecimento para que eu seja capaz de conquistar meus objetivos.

Ao meu marido que soube entender minha ausência e por me apoiar e dar suporte em todas as situações!

Ao Grupo Hermes Pardini, em especial à Danielle Zauli, Luige Alvim, Henrique Dallazuanna, aos setores P&D (pesquisa e desenvolvimento) e Inteligência de Mercado.

Agradeço ao setor de Produtos e novos negócios, equipe muito querida que souberam entender que esse era meu objetivo e sempre me apoiou nessa jornada!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Leonardo de Souza Vasconcellos, que me aceitou de braços abertos e sempre me direcionou com muita paciência e parceria.

Agradeço também à minha irmã e demais familiares que sempre estiveram ao meu lado e me incentivaram.

A todos os professores, profissionais e colegas que contribuíram para minha formação acadêmica, pessoal e profissional.

## RESUMO

**Introdução:** Durante a pandemia da Covid-19, diferentes kits de testes laboratoriais remotos (TLR) para antígeno SARS-CoV-2 foram aprovados pela ANVISA para uso emergencial. Contudo, o desempenho analítico e as informações presentes nas instruções de uso desses testes foram divergentes. **Objetivos:** Relatar o quantitativo e taxa de reatividade dos TLR durante a pandemia; avaliar o conteúdo e a qualidade das informações apresentadas nas instruções de uso dos kits e medir o grau de concordância do TLR comparado ao RT-PCR colhidos em intervalos de tempo distintos. **Método:** Estudo observacional, analítico e descritivo, com análise de resultados de 27.354 TLR para SARS-CoV-2 de um laboratório de apoio nacional, entre outubro de 2020 a março de 2022. As instruções de uso de 108 TLR aprovados pela ANVISA e 17 pelo FDA foram avaliadas por dois profissionais capacitados. Foram correlacionados os resultados de 5.625 TLR com RT-PCR, pelo índice de Kappa, considerando IC 95% e  $p < 0,05$ . **Resultados:** Ao longo da pandemia, houve aumento do número de TLR realizados, com picos de 5.500 testes positivos entre a 1ª e a 4ª semana de 2022. No geral, foram reativos 18,3% resultados. Houve diferença de conteúdo e qualidade das instruções de uso dos TLR. Os kits aprovados pela ANVISA atenderam 84% dos 19 parâmetros avaliados, frente aos 91% das bulas aprovadas pelo FDA. O Kappa variou de 0,46 a 0,87. Os TLR apresentaram sensibilidade 85,1% e especificidade 99% quando realizados no mesmo dia do RT-PCR e sensibilidade 65,9% e especificidade 97,1% quando realizados após 24 horas. **Conclusões:** Os TLR foram solicitados com frequência durante a pandemia, com taxas de positividade importantes. Houve diferenças entre conteúdo e grau de compreensão das informações das bulas dos kits, com melhor destaque para os kits aprovados pelo FDA. O grau concordância entre TLR e RT-PCR foi alto, porém foi reduzindo com o aumento do intervalo de tempo entre os testes.

**Palavras-chave:** Covid-19; SARS-CoV-2; teste laboratorial remoto; teste rápido; teste molecular; TLR; POCT; RT-PCR; instruções de uso; qualidade da informação.

## ABSTRACT

**Introduction:** During the COVID-19 pandemic, many point of care testing (POCT) for detecting SARS-CoV-2 antigens were approved by ANVISA for emergency use. However, the analytical performance and the information presented in the Instructions For Use (IFU) of these tests were divergent. **Objectives:** To report the quantity and the reactivity rate of POCTs during the pandemic; to evaluate the content and the quality of information of IFU founded in POCT kits; to measure the degree of agreement between the results of POCT and RT-PCR when performed at different time intervals. **Method:** This is an analytical observational and descriptive study, with analysis of the results from 27,354 RLTs for SARS-CoV-2, conducted by a national support laboratory, between October 2020 and March 2022. The Instructions For Use of 108 POCTs approved by ANVISA and of others 17 approved by FDA were evaluated jointly by two qualified professionals. The results of 5.625 POCT were correlated to RT-PCR, using the Kappa index, considering IC 95% and  $p < 0,05$ . **Results:** Throughout the pandemic, there was a significant increase of POCTs, with peaks of 5,500 positive test results between the first and fourth week of 2022. Overall, 18.3% of the results were reactive. Differences were observed in the content and in the quality of IFU among the different kits. The POCTs kits that were approved by ANVISA met 84% of the 19 parameters evaluated, compared to 91% IFU approved by the FDA. The Kappa Index ranged from 0.46 to 0.87. The POCTs presented 85.1% sensitivity and 99% specificity when POCT and RT-PCR were performed on the same day, and 65.9% sensitivity and 97.1% specificity when were performed after 24 hours. **Conclusions:** the POCTs were frequently requested during the pandemic, with significant reactivity rates. There were differences between the content and the comprehension of the Information For Use in the kits, with greater emphasis on kits approved by FDA. The degree of agreement between POCT and RT-PCR was high, but it reduced as the interval between them increased.

**Keywords:** Covid-19; SARS-CoV-2; point of care testing; rapid antigen test; molecular test; POCT; RT-PCR; instructions for use; quality information.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais métricas da vigilância da Covid-19.....	27
Tabela 2 - Principais indicadores da vigilância da Covid-19, 2020 A 2023, Brasil.....	28
Tabela 3 - Análise de concordância de Kappa, segundo Landis e Koch (1977).....	41
Tabela 4 - Informações contidas nas instruções de uso de 108 TLR aprovados pela ANVISA e 17 TLR aprovados pelo FDA, ambos para detecção do SARS-CoV-2.....	45
Tabela 5 - Caracterização dos casos avaliados quanto aos dados sociodemográficos e aos resultados dos testes laboratoriais para Covid-19 .....	49
Tabela 6 - Análise de Concordância entre TLR para pesquisa de antígeno e RT-PCR (padrão-ouro) para o SARS-CoV-2, por períodos.....	50
Tabela 7 - Avaliação da acuidade do Resultado da Covid-19 pelo TLR de acordo com o resultado da Covid-19 pelo RT-PCR (padrão-ouro) quando realizado no mesmo dia .....	51
Tabela 8 - Avaliação da acuidade do Resultado da Covid-19 pelo TLR de acordo com o resultado da Covid-19 pelo RT-PCR (padrão-ouro) quando realizado 24 horas depois.....	51

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do SARS-CoV-2. ....	21
Figura 2 - Organização do genoma dos betacoronavírus .....	22
Figura 3 - Interação viral com proteínas de membrana da célula hospedeira. ....	24
Figura 4 - Correspondência entre carga viral e infecção por SARS-CoV-2, sintomas clínicos e positividade da RT-PCR.....	30
Figura 5 - Esquema da confecção do teste rápido. ....	32
Figura 6 - Esquema representativo do princípio do teste rápido. ....	33
Figura 7 - Esquema representativo da resposta imunológica após a infecção pelo Coronavírus (SARS-CoV-2). ....	34
Figura 8 - Seleção das instruções de uso dos TLR para pesquisa de antígenos do SARS-CoV-2 aprovados pela ANVISA e FDA. ....	40
Figura 9 - Quantitativo de TLR realizados durante a pandemia para detecção de antígeno do SARS-CoV-2, nas principais unidades federativas atendidas pelo Grupo Pardini, a partir da 40ª semana de 2020 a 22ª semana de 2022. ....	42
Figura 10 – Quantitativo de TLR “reativos” durante a pandemia para detecção de antígeno do SARS-CoV-2, nas principais unidades federativas atendidas pelo Grupo Pardini, a partir da 40ª semana de 2020 a 22ª semana de 2022, totalizando 27.354 testes positivos.....	43
Figura 11 – Percentual de TLR “reativos” durante a pandemia para detecção de antígeno do SARS-CoV-2, nas principais unidades federativas atendidas pelo Grupo Pardini, a partir da 40ª semana de 2020 a 22ª semana de 2022, totalizando 18.32% de positividade.....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

+ ssRNA	RNA fita simples com polaridade positiva
ACE2	Enzima de Conversão da Angiotensina 2
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
C <sub>o</sub>	Concordância observada;
C <sub>E</sub>	Concordância esperada
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CoVs	Coronavírus
Ct	<i>Cycle threshold</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
d.p	Desvio Padrão
E	Proteína do envelope
ECA	Sistema renina-angiotensina
ELISA	Ensaio de Imuno Absorção Enzimática
HIV	Vírus da Imodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICTV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
IgA	Imunoglobulina do tipo A
IgG	Imunoglobulina do tipo G
IgM	Imunoglobulina do tipo M
IL	Interleucina
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INF	Interferon
M	Proteína de membrana
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
MG	Minas Gerais
MHC	Imunocomplexo principal de histocompatibilidade
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
N	Nucleoproteína
NSPs	Proteínas não-estruturais
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
ORF	<i>Open Reading Frame</i>

POCT	<i>point-of-care testing</i>
RBD	Domínio de ligação ao receptor
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	<i>Real time reverse transcription polymerase chain reaction</i> ou Transcrição
RT-qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase -Transcrição Reversa quantitativa
SBPC/ML	Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
S	Spike
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TLR	Teste Laboratorial Remoto
TMPRSS2	Protease transmembrana serina do tipo 2
TNF	Fator de necrose tumoral
UF	Unidade Federativa
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
2019-nCov	Novo Coronavírus 2019
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\gamma$	Gama
$\delta$	Delta

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
$\geq$	maior ou igual
$\leq$	menor ou igual
®	marca registrada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	19
2.1 Objetivo geral .....	19
2.2 Objetivos específicos .....	19
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	20
3.1 Origem .....	20
3.2 Classificação e estrutura do coronavírus .....	21
3.3 Infecção e patogênese .....	22
3.4 Transmissão e epidemiologia da Covid-19 .....	25
3.5 Testes diagnósticos .....	28
3.5.1 Método molecular RT-PCR .....	29
3.5.2 Testes rápidos .....	31
3.5.3 Detecção rápida de antígenos do SARS-CoV-2 .....	32
3.6 Vacina e tratamento .....	35
3.7 Variantes .....	36
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	38
4.1 Aspectos éticos .....	38
4.2 Delineamento do estudo .....	38
4.3 Quantitativo das solicitações dos TLR de antígeno para SARS-CoV-2 e taxa de positividade durante a pandemia .....	38
4.4 Seleção e análise das instruções de uso dos TLR para pesquisa de antígenos do SARS-CoV-2 aprovados pela ANVISA e FDA .....	39
4.5 Grau de concordância de TLR para detecção de antígenos SARS-CoV-2 comparado ao RT-PCR em diferentes intervalos de dosagens .....	40
4.6 Análise estatística .....	41
<b>5 RESULTADOS</b> .....	42
5.1 Frequência das solicitações dos TLR de antígeno para SARS-CoV-2 e taxa de positividade durante a pandemia .....	42
5.2 Seleção e análise das instruções de uso dos TLR aprovados pela ANVISA e FDA .....	44

5.3 Avaliação do grau de concordância de resultados dos TLR de antígeno com RT-PCR para detecção do SARS-CoV-2 em diferentes intervalos de dosagens.....	48
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	52
6.1 Frequência de solicitação e positividade do TLR de antígenos para o SARS-CoV-2 durante a pandemia.....	52
6.2 Análise das informações das bulas dos TLR .....	54
6.3 Análise de concordância e desempenho analítico do TLR para antígeno SARS-CoV-2 em relação ao teste RT-PCR.....	60
6.4 Limitações.....	64
6.5 Perspectivas futuras .....	64
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	65
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	66
<b>ANEXO - APROVAÇÃO DO COEP</b> .....	70
<b>APÊNDICE</b> .....	77

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, em Wuhan na China, foi identificado um novo betacoronavírus. O escritório da Organização Mundial de Saúde (OMS) recebeu várias notificações referente os aparecimentos de casos de pneumonia de origem desconhecida entre colaboradores de um mercado de frutos do mar na cidade de Wuhan (LI et al., 2020). A OMS confirmou a circulação deste agente em janeiro de 2020 e caracterizou o estado de pandemia dessa patologia, em março de 2020. Os coronavírus fazem parte da família de vírus causadores de infecções respiratórias em humanos sendo o SARS-CoV-2 o agente etiológico causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), uma das manifestações graves da *Coronavirus Disease 2019* ou Covid-19.

De fato, a Síndrome Respiratória Aguda de Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), do inglês *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, foi identificada como a causa de inúmeras mortes no mundo, sendo atribuídas a este vírus, aproximadamente 14,9 milhões de mortes entre 1º de janeiro de 2020 e 31 de dezembro de 2021 (WHO, 2022), o espectro clínico da COVID-19 pode variar de infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves, podendo levar ao óbito. São considerados grupo de risco para agravamento desta condição a presença de comorbidades de alguns grupos populacionais como gestantes, imunodeprimidos, doença cardiovascular, diabetes e pacientes com mais de 60 anos (XAVIER et al., 2021).

Desde a caracterização do estado de pandemia da Covid-19, seus efeitos abalaram a saúde e a economia do mundo inteiro, devido a mortes, afastamentos, isolamento social e contenções impostas à população. A pandemia trouxe também importantes reflexões sobre a importância de hábitos básicos de higiene e a evolução da ciência, principalmente nas áreas da Medicina Laboratorial e Infectologia. Ainda que as epidemias progressas de coronavírus como SARS-CoV (Hong Kong, China) e MERS-CoV (Arábia Saudita) tenham aumentado a compreensão sobre a necessidade de adoção de métodos preventivos e terapêuticos até o presente momento, não há tratamento para a Covid-19 cuja eficácia seja comprovada (LANA et al., 2020).

Diante da velocidade de disseminação do vírus, a OMS evidenciou a importância da rápida identificação de casos suspeitos da doença. Além dos protocolos de testagem da população em larga escala, também foram recomendados testes de detecção molecular, cujo método de reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR) foi considerado o "padrão ouro" para diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2. Os testes moleculares visam

detecção do material genético do vírus em amostras do trato respiratório, sendo recomendados para pacientes sintomáticos, entre o 1º e 5º dia do início dos sintomas, e em casos graves hospitalizados, nas quais a amostra pode ser coletada até o 14º dia do início dos sintomas (SECRETARIA DE ESTADO DE MINAS GERAIS, 2023).

Devido ao cenário pandêmico e à necessidade de aumento nos números de testagens, muitos ensaios para a detecção da Covid-19 foram desenvolvidos em diferentes países, para diagnóstico e rastreamento da doença. No Brasil, o Ministério da Saúde aprovou de forma emergencial centenas de testes imunológicos e moleculares capazes de identificar o SARS-CoV-2, dentre eles, os testes laboratoriais remotos (TLR), também conhecidos como testes rápidos.

Os TLR, são ensaios imunocromatográficos, cuja execução, leitura e interpretação dos resultados são realizados em até 30 minutos. Além da rapidez e a expansão do acesso ao diagnóstico, apresentam vantagem de não exigir estrutura e equipamentos laboratoriais, podendo ser realizados à beira do leito, em farmácias, unidades básicas de saúde e até mesmo em estudos de ampla testagem da população (chamada estratégia de descentralização de testagens) (OLIVEIRA et al., 2021).

Os TLR, são indicados para testagens presenciais e podem ser realizados com amostras biológicas distintas, como sangue total, obtida geralmente por punção da polpa digital ou por punção venosa (soro/plasma), *swab* nasofaríngeo ou até mesmo com amostras de fluido oral. Os TLR, se caracterizam como uma ferramenta importante no controle da pandemia de Covid-19, bem como na identificação da quantidade de pessoas que já foram infectadas. Contudo, se utilizado, de forma incorreta, podem levar a conclusões equivocadas (FLORES et al., 2021).

Dentre os tipos de TLR desenvolvidos, os que se consolidaram no mercado nacional e internacional por apresentar maior acurácia diagnóstica foram os testes de detecção de antígeno do vírus SARS-CoV-2. Eles contêm um anticorpo específico, sendo capazes de detectar a presença de uma proteína do vírus na amostra testada, com período ideal para realização de até sete dias do início dos sintomas (preferencialmente até o 5º dia). As publicações de monitorização sistemática vêm indicando que os TLR de antígeno apresentam sensibilidade e especificidade suficientes para utilização de forma confiável e assertiva.

Durante a pandemia da Covid-19, muito se noticiou sobre vantagens, desvantagens e aplicações das duas categorias de testes laboratoriais disponíveis: os imunoensaios mais abrangentes, principalmente os TLR e os moleculares, especialmente o RT-PCR considerado padrão ouro. Os TLR, para detecção de antígeno se tornaram a primeira opção da população,

principalmente pela acessibilidade e rapidez do diagnóstico, haja vista a necessidade de se comprovar um resultado negativo para viagens, mobilidade e acesso a eventos e ambientes diversos. Por outro lado, os testes moleculares foram os preferidos quando havia necessidade de confirmação do diagnóstico, embora apresentassem tempo de liberação mais elevado.

Diante das diferentes necessidades da população e até mesmo dos transtornos psicossociais evidenciados na pandemia, como ansiedade e depressão, pacientes recorreram a diferentes locais para testagem laboratorial: farmácias, postos de saúde, ambulatórios, hospitais, laboratórios clínicos e outros. Foi recorrente a testagem de testes rápidos e testes moleculares pelo mesmo paciente, em intervalos de tempo que variaram de dias até mesmo horas. Nesses casos, por se tratar de testes com metodologias distintas, também foram frequentes os pacientes apresentarem resultados discordantes, até mesmo quando os exames eram realizados no mesmo dia ou mesmo local.

A cinética da replicação viral e o tempo de positividade dos testes laboratoriais se tornaram mais conhecidos no decorrer da pandemia, tendo como base no início dos sintomas clínicos. Foi sabido que pacientes infectados por Covid-19 poderiam apresentar uma carga viral menor nos primeiros dias de sintomas e, por isso, poderiam obter resultado negativo, mesmo que estivessem com infecção ativa no momento da coleta. E dependendo da necessidade clínica do paciente ou até mesmo da categoria profissional do trabalhador, havia justificativa para se repetir o teste com maior frequência: semanalmente ou diariamente. Já nos casos onde pacientes ainda estavam dentro da janela de detecção do teste molecular, a preferência era a repetição por RT-PCR, quando possível.

Durante a pandemia, também foram identificadas variações de desempenho dos testes rápidos, que poderiam ser explicadas por aspectos técnicos, como qualidade dos antígenos virais do Coronavírus (proteínas S e N), grau ideal de sensibilização de superfícies, qualidade e natureza dos reativos utilizados, além de interferentes pré-analíticos: quantidade de material colhido, temperatura de armazenamento, transporte e outros (VIEIRA et al., 2020).

Embora os TLR apresentem execução banalizada, é importante lembrar que exigem treinamento e capacitação prévios adequados. Por serem operador dependente, é fundamental que os kits detenham clareza nas informações presentes nas instruções de uso desses dispositivos, popularmente conhecidas como “bulas” dos reagentes.

No Brasil, para que um produto seja aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os fabricantes devem seguir uma série de normas e regulamentações técnicas. Por outro lado, em se tratando das informações contidas nas instruções de uso (ou

bulas) dos produtos destinados para diagnóstico laboratorial, é exigido um conteúdo mínimo. Cabe às empresas definirem o formato de apresentação dessas informações, bem como inclusão ou não de imagens e dados adicionais que julgarem necessários. De modo geral, os fabricantes informam questões técnicas e científicas básicas, como: natureza, volume e forma de coleta da amostra biológica utilizada; sua aplicação no dispositivo (com ou sem diluente/ solução padrão); tempo ideal para leitura do resultado e forma de interpretação (resultado reator/positivo, resultado não-reator/negativo ou resultado inválido/ausência de banda controle). Também são apresentadas informações sobre: os antígenos detectáveis, formas de armazenamento e descarte, datas de fabricação e de validade, número do lote e contato para serviço de atendimento ao cliente.

Infelizmente, em se tratando de aprovação em caráter emergencial, nem todas as informações citadas previamente estão presentes nas instruções de uso dos TLR, várias bulas não apresentam informações importantes como: reagentes da fase sólida utilizados, interferentes e reações cruzadas comuns, período da janela imunológica, informações clínicas e epidemiológicas da doença relacionada ao teste, método estatístico utilizado pelo fabricante para determinação do desempenho analítico informado na bula, dentre outras.

Por ser um instrumento operador dependente, as instruções de uso dos TLR devem estar em linguagem de fácil compreensão. Desenhos ou figuras também devem estar presentes nas bulas, ilustrando didaticamente o passo a passo para execução do teste.

Diante do exposto, o TLR para pesquisa de antígeno do vírus SARS-CoV-2 demonstrou ser uma importante ferramenta durante sua pandemia, auxiliando na triagem e direcionamento de novos casos, bem como no monitoramento clínico e vigilância epidemiológica. Tal protagonismo foi refletido em inúmeros trabalhos na literatura que estudaram o desempenho analítico dos testes rápidos em comparação aos testes moleculares, estes considerados como “padrão-ouro”.

Conduto, pela diversidade de kits de diagnóstico disponíveis no mercado nacional, é de se esperar que o desempenho analítico e a clareza de informações contidas nas instruções de uso disponibilizadas pelos fabricantes sejam distintos. A literatura é carente de trabalhos que avaliam as informações apresentadas nas bulas, bem como a concordância de resultados dos TLR frente aos obtidos por testes moleculares, quando processados em intervalos de tempos distintos. Tais fatos motivaram a realização do presente trabalho.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Avaliar a efetividade dos TLR para detecção de antígeno do novo coronavírus SARS-CoV-2, durante a pandemia, com base na frequência de solicitação e positividade, análise crítica das instruções de uso e grau de concordância com o RT-PCR.

### 2.2 Objetivos específicos

- Mensurar a quantidade e o índice de positividade do TLR para detecção de antígenos do SARS-CoV-2 realizados em um laboratório de apoio nacional, entre a 40ª semana de 2020 e a 22ª semana de 2022.
- Analisar e comparar o conteúdo e a qualidade das informações apresentados pelos fabricantes nas instruções de uso dos TLR para detecção do antígeno do SARS-CoV-2 aprovados de forma emergencial pela ANVISA;
- Avaliar o grau de concordância entre os resultados oriundos do TLR para detecção de antígeno do SARS-CoV-2 e da RT-PCR (padrão ouro) quando realizados em intervalos de tempo distintos.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Origem

Um membro da família de vírus a qual pertencem os Coronavírus foi isolada pela primeira vez no ano de 1937 e descritos em 1965 (LIMA, 2020). Inicialmente foi nomeado como vírus respiratório humano B814 e, segundo a literatura, o Coronavírus fora descrito como Influenza, devido a sintomatologia de ambos serem comuns, porém os vírus não se comportavam da mesma forma. Desse modo, a pesquisa não foi considerada por outros cientistas, pois acreditavam se tratar de imagens ruins do Influenza e apenas 13 anos após a morte da pesquisadora a pesquisa foi reconhecida (BASTIANELLO et al., 2020).

O novo-coronavírus, também conhecido como SARS-CoV-2, é um vírus que causa a doença conhecida como Covid-19. Sua origem ainda é objeto de investigação e estudo por parte de cientistas de todo o mundo. Uma das teorias mais aceitas é a de que o vírus tenha surgido em morcegos na região de Wuhan, na China, e tenha sido transmitido a humanos através de um animal intermediário, possivelmente um pangolim. Essa teoria é baseada em evidências genéticas que apontam para uma origem animal do vírus e em relatos iniciais de casos em pessoas que tiveram contato com um mercado de frutos do mar e animais vivos em Wuhan (BASTIANELLO et al., 2020).

Outra teoria que ganhou destaque recentemente é a de que o coronavírus possa ter escapado de um laboratório em Wuhan, onde se estudava a possível origem do vírus em morcegos e outros animais selvagens (BASTIANELLO et al., 2020). Embora essa teoria seja menos aceita pela comunidade científica, ela tem sido objeto de investigação por parte da Organização Mundial da Saúde e de outros órgãos internacionais. Ainda não se sabe ao certo qual é a origem exata do coronavírus, mas a pesquisa continua em andamento e novas descobertas podem surgir no futuro (OPAS, 2021).

Ao todo, sete coronavírus humanos (HCoV) já foram identificados: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (causador da síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (responsável pela síndrome respiratória do Oriente Médio) e recentemente, novo coronavírus, à qual no início foi temporariamente nomeado 2019-nCoV, porém, em 11 de fevereiro de 2020 o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) o nomeou como SARS-CoV-2.

### 3.2 Classificação e estrutura do coronavírus

Os coronavírus fazem parte da família Coronaviridae na ordem Nidovirales, subdivididos em quatro subgrupos: alfa coronavírus HCoV-229E e alfa coronavírus HCoV-NL63, beta coronavírus HCoV-OC43 e beta coronavírus HCoV-HKU1 (LIMA, 2020). O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), cujo material genético é representado por uma molécula única de RNA positivo. Todo o seu genoma possui menos de 30.000 nucleotídeos, cada um deles formado por uma molécula de açúcar (ribose), um ácido fosfórico e uma base nitrogenada. Por ser um RNA viral, as bases nitrogenadas são adenina, citosina, guanina e uracila.

Aproximadamente 29 proteínas virais diferentes foram identificadas e as mais relevantes e reconhecidas são: 1) Proteína S, ou glicoproteína de pico, que permite a entrada do vírus na célula hospedeira pela ligação ao receptor celular e à fusão da membrana ligação do vírus com a célula-alvo; 2) Proteína N, do nucleocapsídeo viral, responsável pela regulação do processo de replicação viral (UZUNIAN, 2020). A Figura 1 demonstra a estrutura do SARS-CoV-2.

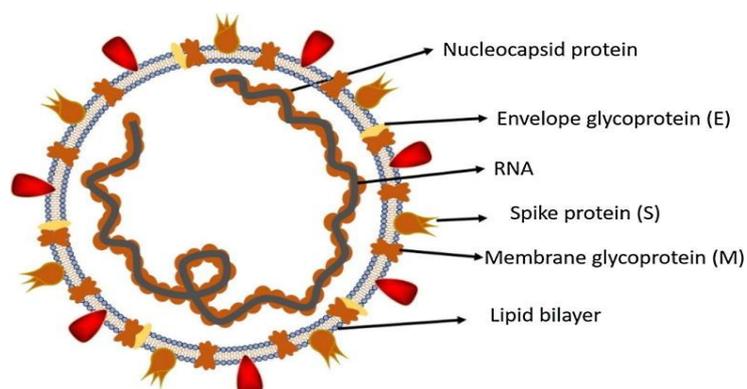


Figura 1 – Estrutura do SARS-CoV-2.  
Fonte: Shereen et al., (2020).

Essas estruturas são responsáveis pela aparência de uma coroa solar que em latim se chama corona, resultando assim, o nome de coronavírus. (BASTIANELLO et al., 2020).

Os Coronavírus são pequenos em tamanho, medindo cerca de 65-125 nanômetros (nm) de diâmetro, envelopados e apresenta internamente RNA de fita simples como material nucleico, variando o tamanho de 26 a 32 kb de comprimento (SHEREEN et al., 2020). Observando a variação genômica dos vírus SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, é

possível notar que apresentam alterações entre si e o SARS-CoV-2 demonstra maior taxa de transmissão quando comparado ao SARS-CoV, como mostra a Figura 2.

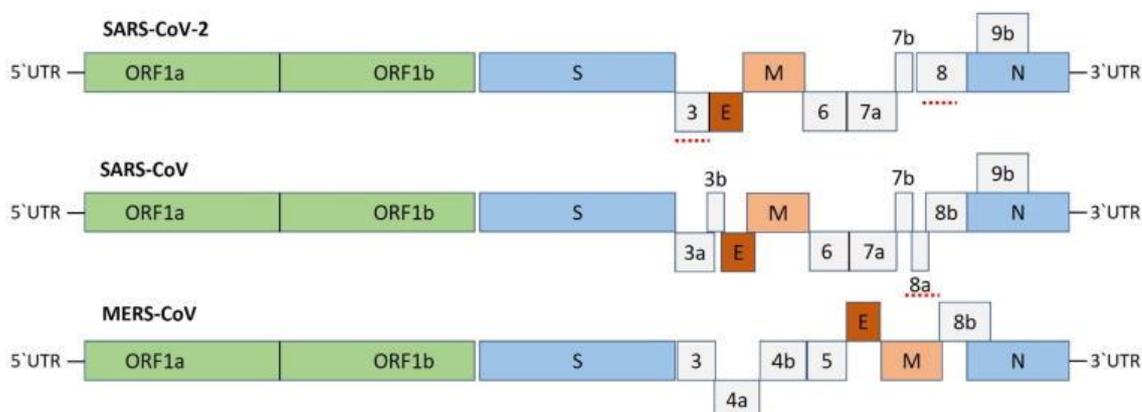


Figura 2 – Organização do genoma dos betacoronavírus; O genoma dos Betacoronavírus para humanos (SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV) compreende a região 50 não traduzida (50 - UTR), quadro de leitura aberto (ORF) 1a/b (ORF1a/ORF1b) que codifica proteínas não estruturais (NSP) para replicação, proteínas estruturais, incluindo spike (S), envelope (E), membrana (M) e do nucleocapsídeo (N), proteínas acessórias (ORF 3, 6, 7a, 7b, 8, 9b e demais) no genoma do SARS-CoV-2 e na região 30 - não traduzida (30 -UTR). O pontilhado sublinhado em vermelho é a proteína que mostra a principal variação entre SARS-CoV-2 e SARS-CoV. O comprimento de NSPs e ORFs não são desenhados em escala.

Fonte: Shereen et al. (2020).

O SARS-CoV-2 possui genes específicos na região ORF1, que é responsável pela codificação das proteínas de replicação viral, nucleocapsídeo e formação dos spikes (SHEREEN et al., 2020). As ORF1a/b compreendem 2/3 do genoma e codificam duas grandes poliproteínas, as replicases pp1a e pp1ab (GROOT et al., 2020). Ademais, outras ORF's estão presentes e especialmente associadas, à tradução de proteínas estruturais S (spike), E (proteína do envelope), M (proteína de membrana) e N (nucleoproteína) e os genes de codificação de proteínas acessórias (HU et al., 2020).

### 3.3 Infecção e patogênese

A Covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo-coronavírus SARS-CoV-2, que pode ser transmitido através de gotículas respiratórias expelidas por pessoas infectadas. Uma vez que o vírus entra no corpo humano, ele se liga às células do trato respiratório através de sua

proteína spike (espícula), que se liga ao receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) presente nessas células. Em seguida, o vírus invade as células hospedeiras e usa sua maquinaria para se replicar, danificando as células e liberando mais vírus no organismo. A resposta imunológica do hospedeiro é ativada, causando inflamação e danos adicionais ao tecido. A patogênese da Covid-19 pode levar a uma série de sintomas, desde leves até graves, incluindo febre, tosse, falta de ar, fadiga, perda de olfato e paladar, e, em casos graves, pneumonia e insuficiência respiratória (SHEREEN et al., 2020).

Estudos apontam que o receptor de membrana ACE2, o qual executa uma função importante na homeostase celular e na resposta inflamatória interage bem com as proteínas da espícula viral (S) do SARS-CoV-2 (MASON, 2020). Segundo Shereen et al, ainda em 2020, o SARS-CoV-2 também usa o mesmo receptor celular ACE2 e o mesmo mecanismo para a entrada na célula hospedeira, que já era usado anteriormente pelo SARS-CoV. Uma única mutação (N501T) na proteína Spike do SARS-CoV-2 pode ter amplificado consideravelmente sua afinidade de ligação com o ACE2.

É importante ressaltar que a proteína S possui em sua estrutura um domínio de ligação ao receptor (RBD) que está envolvido diretamente na ligação com o receptor celular de entrada ACE2. Ainda no decorrer deste processo, a protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) facilita a entrada do vírus na célula. Sendo importante ressaltar a ação da furina do tipo 1, a qual ligada à membrana que cliva a proteína S em seus domínios S1 e S2 permiti a fusão membranar (HOFFMANN et al., 2020) (Figura 3). A partir de toda essa interação, inicia-se o processo de penetração do vírus na célula do hospedeiro, podendo desta maneira, atingir diversos órgãos e ocasionar diferentes sinais e sintomas (UZUNIAN, 2020).

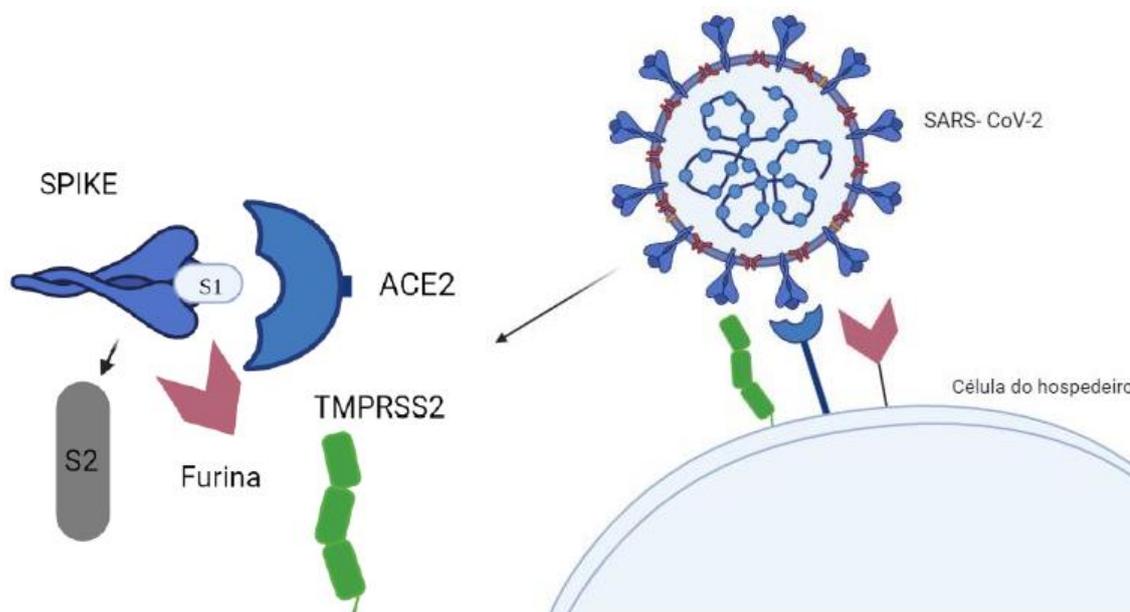


Figura 3 - Interação viral com proteínas de membrana da célula hospedeira. Interação entre o SARS-CoV-2 e a célula do hospedeiro para penetração viral. A subunidade RBD de umas das estruturas da S1, porção da S (spike), interage com a Enzima de Conversão da Angiotensina 2 (ACE2). A serina transmembrana 2 (TMPRSS2) auxilia a entrada do vírus e a furina do tipo 1, ligada à membrana, cliva a proteína S em seus domínios S1 e S2 e permite a fusão membranar. Fonte: da Cunha et al. (2021).

O receptor ACE2 tem relação crítica na susceptibilidade ao vírus e na gravidade da lesão tecidual local e sistêmica (LIPPI et al., 2020). Trabalhos anteriores sobre o SARS-CoV apontaram que o mesmo atinge especialmente as células epiteliais das vias aéreas, células epiteliais alveolares, células endoteliais, vasculares e macrófagos no pulmão, a qual todos expressam o receptor alvo ACE2 usado pelo SARS-CoV. Como o SARS-CoV-2 usa o mesmo receptor de entrada esses subconjuntos de células certamente são alvo desse vírus (TAY et al., 2020).

A Covid-19 apresenta diferença na taxa de letalidade entre mulheres (1,7%) e homens (2,8%). Pelo fato de a ACE2 ser localizado no cromossomo X, sugere-se que pode haver alelos de resistência ao Covid-19, explicando assim a menor taxa de letalidade no sexo feminino. Outra explicação seria referente aos hormônios sexuais estrogênio e testosterona terem diferentes funções imunorreguladoras, o que pode influenciar também a proteção imunológica ou a gravidade da doença (TAY et al., 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 e a destruição das células pulmonares desencadeia uma resposta imune local, recrutando macrófagos e monócitos para responderem a infecção, esses liberam citocinas e logo, as respostas imunes adaptativas dos linfócitos T e B se iniciam (TAY

et al., 2020). Em caso de desequilíbrio relacionado à atuação do sistema imune, o quadro pulmonar pode piorar e causar uma patologia local grave e até sistêmica (TAY et al., 2020).

A explicação para essa ocorrência é que a resposta imunológica disfuncional incita as citocinas envolvidas com as interleucinas (IL), os interferons (INF), fator de necrose tumoral (TNF), fatores de crescimento, fatores estimuladores de colônias e as quimiocinas (SONG et al., 2020). As células epiteliais e os macrófagos, ao serem invadidos pelas partículas virais, são estimulados a produzirem mais quimiocinas e citocinas para que consigam recrutar mais células de defesa (SONG et al., 2020.) A detecção do RNA viral pelos receptores do tipo Toll-like receptors (TLRs) 3, TRL7, TRL8 e TRL9 ativa a via NF-Kb (fator nuclear kappa B) e um alto número de citocinas pró-inflamatórias, cujo papel é importante no início da inflamação induzida pelo vírus (AZKUR et al., 2020).

Em infecções virais, dentro da célula hospedeira, os peptídeos virais são apresentados por meio de proteínas do imunocomplexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I às células T CD8+ citotóxicas. Então, essas células iniciam uma expansão clonal e desenvolve células T efetoras e de memória para combate específico ao vírus (AZKUR et al., 2020). É importante elucidarmos que por meio de moléculas MHC de classe II, as células dendríticas e macrófagos apresentam vírus inteiros ou partes deles para células do tipo T CD4+. As células B podem reconhecer de forma direta o vírus e serem ativadas por ele e juntamente ocorrer a interação com as células T CD4+ e assim passam a produzir anticorpos contra o patógeno (AZKUR et al., 2020).

Em relação à resposta imune humoral, a imunoglobulina do tipo M (IgM) tem sua produção aumentada atingindo seu pico em até 7 dias. A IgM persiste durante a fase aguda. Os anticorpos IgA e IgG se desenvolvem dias após o IgM e os seus níveis não reduzem, dessa forma acredita-se que persistam por toda a vida como anticorpos protetores (AZKUR et al., 2020). Tais observações relacionadas à janela imunológica, estão diretamente ligadas ao emprego de tecnologias adequadas para o diagnóstico da Covid-19.

### 3.4 Transmissão e epidemiologia da Covid-19

A transmissão da Covid-19 ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias expelidas por indivíduos infectados ao falar, tossir ou espirrar, que podem ser inaladas por pessoas próximas ou depositadas em superfícies contaminadas que, posteriormente, são tocadas

por terceiros. A transmissão pode ocorrer mesmo em indivíduos assintomáticos, o que torna difícil controlar sua propagação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Segundo o Ministério da Saúde (2021), a transmissão ocorre de humano para humano devido ao contato direto com uma pessoa infectada ou com objetos e superfícies contaminados (fômites). Além disso, também pode ocorrer a transmissão por meio da exposição a gotículas respiratórias expelidas, contendo vírus, por uma pessoa infectada quando ela tosse ou espirra, principalmente quando ela se encontra a menos de 1 metro de distância da outra pessoa e/ou aerossóis (gotículas respiratórias menores). Após a infecção, o vírus pode penetrar o corpo humano por meio dos pulmões (SHEREEN et al., 2020). Algumas pessoas podem se infectar e ainda assim não desenvolver a doença. Os sinais e sintomas que envolvem a Covid-19, em pessoas que os manifestam, são diversos e estão associados à sua gravidade (DHAMA et al., 2020).

Em 26 de fevereiro de 2020, registrou-se o primeiro caso de Covid-19 no Brasil. A contar desse momento, foi possível observar a variação de notificações de casos ao longo dos anos, pelo fato da ausência de identificação de padrões de sazonalidade da doença para o Brasil, presume-se a influência pela circulação das variantes e sublinhagens no período (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Até o dia 31 de dezembro de 2022, foram confirmados 660.300.64 casos de Covid-19 em todo o mundo e em relação aos óbitos, foram confirmados 6.689.977 em todo mundo até o dia 24 de dezembro de 2022 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Em janeiro de 2023, houve redução de 63,7% de casos notificados comparado a dezembro de 2022, ocorrendo 678.599 óbitos no Brasil entre 2020 e a semana 4 (01 de janeiro a 28 de janeiro) de 2023. Segundo dados do Ministério da Saúde (2023), em 2021 ocorreu o maior número de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por Covid-19, o que representou 57% da totalidade de notificações de SRAG geral e em 2022 os maiores percentuais de hospitalização por SRAG. Referente aos casos leves de Covid-19 foram nas semanas epidemiológicas: SE 6 (06/02 a 12/02) SE 7 (13/02 a 19/02) SE 8 (20/02 a 26/02) e SE 50 (11/12 a 17/12).

Em relação a vigilância laboratorial, em março de 2020 até a semana 4 (janeiro) de 2023, 9.661.663 exames foram positivos para Covid-19. Já em 2023 até a semana 4, foram 10.616 exames positivos. A proporção de exames de RT-qPCR para Covid-19 positivos no ano de 2023 até a semana 4, foi de 7,03% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Métricas e indicadores da Covid-19 no Brasil monitorados desde o ano de 2020 e a variação até janeiro de 2023 apontam que mesmo com o aumento do número de casos no decorrer dos anos, a gravidade medida pela quantidade de hospitalizações mostra uma redução em 2022, conseqüentemente nos registros de óbitos por Covid-19 (Tabela 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Tabela 1 - Principais métricas da vigilância da Covid-19

Métricas	2020	2021	2022	2023	Acumulado*	Dez./ 2022**	Jan./ 2023***	Varição mensal
Casos de Covid-19 <sup>1</sup>	7.675.973	14.611.548	14.043.760	386.772	36.718.053	1.065.122	386.772	-63,7%
Hospitalização de SRAG por Covid-19 <sup>2</sup>	699.544	1.211.366	232.338	3.601	2.146.849	14.368	3.601	-74,9% ****
Óbitos por Covid-19 <sup>1</sup>	194.949	424.107	74.797	2.404	696.257	4.052	2.404	-40,7%
Nº de sequenciamentos compartilhados por data de submissão <sup>3</sup>		80.599	106.332	7.280	194.211	10.587	7.280	
Total de doses administradas <sup>4</sup>					502.837.039			
Pessoas com esquema vacinal completo <sup>4</sup>					77,8%			
Pessoas com 6 meses de idade e mais (dose 2) <sup>4</sup>					164.545.315	409.312	393.685	
Pessoas com 5 anos de idade e mais (dose reforço) <sup>4</sup>					103.638.482	974.955	866.475	
Pessoas com 40 anos de idade e mais (segundo reforço) <sup>4</sup>					33.077.143	936.186	527.792	
Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) <sup>5</sup>	740	840	415	6	2.001	11	6	-45,5%

As métricas são medidas brutas como valores e quantidades, de 2020 até SE 4/2023. Dezembro de 2022 corresponde ao período da Semana Epidemiológica (SE) 49 a 52, referente ao período de 04 a 31 de dezembro de 2022. Janeiro de 2023 corresponde ao período da SE 01 a 04, referente ao período de 01 a 28 de janeiro de 2023. O resultado pode ser influenciado considerando a oportunidade de digitação no SIVEP-Gripe. Sem informação considerado que os dados vacinais são apresentados de maneira acumulada até o período de avaliação (01/02/2023). Fonte: Dados informados diariamente pelas Secretarias Estaduais de Saúde; 2-SIVEP-Gripe; 3-GISAID; 4-RNDS; 5-RedCap/MS.

Na Tabela 2 pode-se observar aumento da taxa de mortalidade e letalidade quando comparado com dezembro de 2022 a janeiro de 2023. Entretanto, a taxa de letalidade pode ter sido motivada em consequência da redução dos números de casos confirmados neste período (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Tabela 2 - Principais indicadores da vigilância da Covid-19, 2020 A 2023, Brasil.

Indicadores	2020	2021	2022	2023	Acumulado*	Dez./ 2022**	Jan./ 2023***	Varição mensal
Taxa de Incidência por 100 mil hab. <sup>(a, 1)</sup>	3.652,0	6.968,0	6.682,0	220,1	17.472	506,84	220,08	-56,7%
Taxa de mortalidade por Covid-19 <sup>(b, 1)</sup>	92,8	201,8	35,6	1,4	331,3	1,1	1,92	42,7%
Taxa de letalidade por Covid-19 <sup>(c,1)</sup>	2,5%	2,9%	0,5%	0,6%	1,9%	0,3%	0,6%	50,0%
Cobertura vacinal acumulada de D1 <sup>(d,2)</sup>	-	-	-	-	86,0%	86,0%	-	-
Cobertura vacinal acumulada de D2 <sup>(d,2)</sup>	-	-	-	-	77,8%	77,8%	-	-
Cobertura vacinal acumulada de Ref. <sup>(d,2)</sup>	-	-	-	-	65,4%	65,4%	-	-
Cobertura vacinal acumulada de 2º Reforço <sup>(d,2)</sup>	-	-	-	-	38,7%	38,7%	-	-

As métricas são medidas brutas como valores e quantidades, de 2020 até SE 4/2023. Dezembro de 2022 corresponde ao período da Semana Epidemiológica (SE) 49 a 52, referente ao período de 04 a 31 de dezembro de 2022. Janeiro de 2023 corresponde ao período da SE 01 a 04, referente ao período de 01 a 28 de janeiro de 2023. - Sem informação considerado que os dados vacinais são apresentados de maneira acumulada até o período de avaliação (01/02/2023). Considera-se para o cálculo de taxa de incidência o número de casos notificados de Covid-19 pelas Secretárias de Saúde (SES) sobre a população residente multiplicado por 100.000 hab. Considera-se para o cálculo de taxa de mortalidade a quantidade de óbitos notificados de Covid-19 pelas Secretárias de Saúde (SES) sobre a população residente multiplicado por 100.000 hab. Considera-se para o cálculo de taxa de letalidade a quantidade de óbito sobre o número de doentes do mesmo agravo notificados de Covid-19 pelas Secretárias de Saúde (SES) multiplicado por 100 Considera-se para o cálculo de cobertura vacinal a quantidade de doses administradas sobre a população específica para cada dose multiplicado por 100). Fontes: 1- Dados informados diariamente pelas Secretarias Estaduais de Saúde; 2. Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS).

Em 2022, o Brasil registrou maior número de casos, com picos epidêmicos nas semanas 2 e 8 equivalentes ao registro da circulação da variante Ômicron. As três linhagens de maior proporção circulando no país atualmente são: BQ.1.x, B1.5.x e XBB.X (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

### 3.5 Testes diagnósticos

O conhecimento sobre o vírus SARS-CoV-2, acerca de sua estrutura, modo de transmissão, excreção, sequência do RNA e outras características são relevantes para realização de diferentes formas de diagnóstico (KIM et al., 2020). Com a rápida disseminação do SARS-CoV-2 pelo mundo, faz-se necessário o correto diagnóstico para vigilância epidemiológica adequada (LI et al., 2020).

O diagnóstico laboratorial tem como objetivo investigar casos suspeitos e auxiliar na identificação da Covid-19, através da interpretação de exames complementares como: RT-PCR (do inglês reverse-transcriptase polymerase chain reaction), testes sorológicos (detecção de anticorpos IgA, IgM e IgG presentes no sangue de pessoas que foram expostas ao SARS-CoV-2), testes rápidos de antígeno e de anticorpos (KEVADIYA et al., 2021).

Os testes moleculares são quantitativos e altamente específicos. O teste de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) em tempo real é a metodologia padrão ouro para o diagnóstico da Covid-19 (VEROTTI et al., 2020).

Os testes de anticorpos são utilizados para determinar se o indivíduo já teve Covid-19, anticorpos IgG e IgM específicos geralmente são identificados após 4 a 5 dias do início dos sintomas. Anticorpos IgM são positivos em 70% dos pacientes sintomáticos nos dias 8 a 14 e IgG até 98% após várias semanas, mas é importante ressaltar que a duração desta resposta ainda não é conhecida pela literatura (VEROTTI et al., 2020).

Os anticorpos podem ser detectados por testes de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), eletroquimioluminescência, quimiluminescência e por dispositivos de fluxo lateral semelhantes aos usados para teste de gravidez. Ademais, os ensaios de imunofluorescência portátil ganharam espaço na detecção de anticorpos e antígenos para Covid-19 (VEROTTI et al., 2020).

### 3.5.1 Método molecular RT-PCR

As técnicas moleculares baseadas na Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em tempo real é a metodologia padrão ouro para o diagnóstico laboratorial de Covid-19. A reação em cadeia da polimerase em tempo real utiliza primers com alvos para região upE e ORF1a do genoma do coronavírus. Essa técnica é capaz de detectar o genoma amplificado do SARS-CoV-2 em amostras biológicas diversas: escarro, lavado bronco alveolar, *swabs* nasofaríngeos e orofaríngeos, fezes e outros. Geralmente os testes RT-PCR levam em média 48 horas para serem liberados.

A detecção desse material amplificado do SARS-CoV-2 é feita por sondas de hidrólise específicas para o vírus presentes no mix da reação (AFZAL, 2020). A evolução da técnica propiciou redução no tempo de execução do exame e quantificação. Segundo as recomendações da OMS, a confirmação laboratorial dos casos é necessária a detecção de marcadores genéticos distintos. Cientificamente foi demonstrado que os genes E e N possuem maior sensibilidade

que o gene RdRP (P1), e devem ser priorizados. A escolha de testes RT-PCR que pesquisam mais de um alvo viral é recomendada para elevar a sensibilidade técnica. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021, p. 7).

A técnica de PCR tem melhor acurácia quando realizada entre 2º e 5º dias do início dos sintomas. Para que se possa detectar o material genético do vírus, é necessário que o agente esteja presente na amostra coletada. Nesse sentido, a realização da técnica de RT-PCR é preferivelmente indicada, entre o 3º e 7º dia da doença, podendo estender até o 10º dia, em pacientes sintomáticos conforme demonstrado na Figura 4 (FIOCRUZ, 2021).

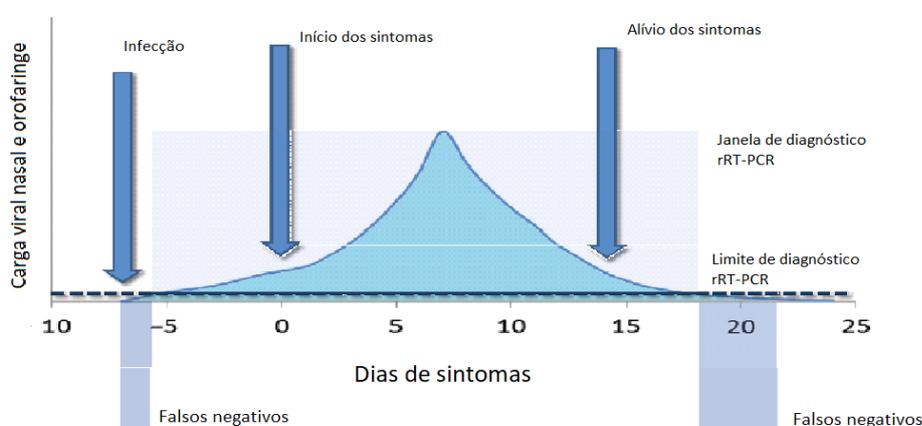


Figura 4 - Correspondência entre carga viral e infecção por SARS-CoV-2, sintomas clínicos e positividade da RT-PCR. Fonte: Floriano et al. (2020).

Segundo estudo realizado pela Associação Médica Brasileira (CORONAVÍRUS, 2020), a técnica de PCR tem sensibilidade geral de 86% e especificidade de 96% para diagnóstico do Coronavírus, no entanto, a mesma deve ser aplicada em situações de alta prevalência de infecção por Coronavirus e, ainda, quando houver dúvida no diagnóstico deve-se solicitar uma segunda coleta de amostra para confirmação do diagnóstico.

O teste molecular possui uma menor sensibilidade durante a fase de incubação viral e nesse período a taxa de falso negativo é maior. Após o início dos sintomas, a taxa de falso negativos reduz significativamente, variando muito pouco entre o primeiro e o terceiro dia (FIOCRUZ, 2021). A literatura indica que dois em cada dez casos negativos feitos pelo teste RT-PCR foram confirmados como positivos para Covid-19, resultando em uma taxa de falso-negativo de aproximadamente 20% (VEROTTI et al., 2020).

### 3.5.2 Testes rápidos

Em decorrência da urgência epidemiológica, muitos testes rápidos foram produzidos para o diagnóstico de SARS-CoV-2 e seu uso autorizado por agências reguladoras de diversos países. Dentre eles, os testes de detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 e o teste de detecção de antígeno do SARS-CoV-2 ganharam destaque entre especialistas da área da saúde e da população em geral por terem mais rapidez no resultado, custo de fabricação relativamente baixo, facilidade de produção em alta escala, vida de prateleira longa, independência para serem executados em locais sem infraestrutura laboratorial, utilização de pequenos volumes de amostras e de menor custo em relação à técnica padrão ouro determinada (SBPC, 2020). Entretanto, o teste rápido para pesquisa de antígeno do Coronavírus SARS-CoV-2 alcançou maior penetração no diagnóstico da Covid-19.

Os testes rápidos, mais adequadamente denominados como testes laboratoriais remotos (TLR) do inglês *point-of-care testing* (POCT), são compostos pelo filtro de amostra, suporte do conjugado, membrana de nitrocelulose e filtro de absorção. O filtro da amostra possibilita a distribuição uniforme e controlada da amostra biológica a ser analisada para o suporte do conjugado, o que impede o alagamento do dispositivo. O conjugado é o resultado da conjugação de anticorpos ou antígenos com nanopartículas de ouro coloidal ou outras moléculas.

A membrana de nitrocelulose é posicionada na área conhecida como região analítica, contendo reagentes de captura na linha teste e linha controle. É importante ressaltar, que essa região pode ser constituída por outros tipos de materiais como fluoreto de polivinilideno e nylon. O filtro absorvente é posicionado na extremidade distal da membrana de nitrocelulose e tem como finalidade puxar todo o fluido adicionado no teste para que não ocorra o retorno do material, evitando assim resultados falsos positivos (JAPOLLA et al., 2015).

Os testes rápidos apresentam acurácia diagnóstica variável, alguns, ainda, com péssimo desempenho analítico. Essas diferenças decorrem do uso de diferentes proteínas (epítomos) virais empregadas na captação dos anticorpos e de outras características metodológicas como por exemplo captação total de anticorpos (CODAGNONE; SPALENZA, 2020).

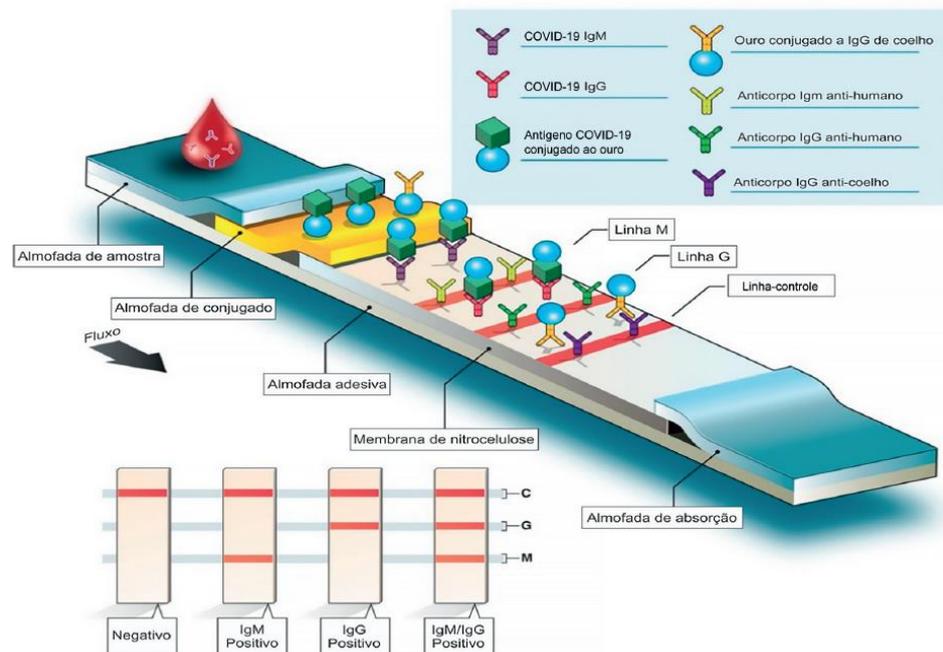


Figura 5 – Esquema da confecção do teste rápido.  
Fonte: Adati et al. (2021).

Geralmente os testes rápidos mais utilizados são: imunocromatografia de fluxo lateral (Figura 5), imunocromatografia de dupla migração (ou de duplo percurso – DPP), dispositivos de imunoconcentração e fase sólida (JAPOLLA et al., 2015).

Diante de toda evolução e urgência epidemiológica, o processo de fabricação e importação de diversos testes aumentou significativamente e com isso, uma grande quantidade de testes imunocromatográficos foram aprovados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária –ANVISA. No entanto, o monitoramento do INCQS (Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde) demonstrou que as análises feitas pós-mercado para avaliação do desempenho desses testes apontaram que muitos deles não estavam em conformidade com a descrição do registro nem com todos os parâmetros exigidos pelos órgãos reguladores (ANVISA, 2021).

### 3.5.3 Detecção rápida de antígenos do SARS-CoV-2

O teste rápido para detecção de antígenos virais (TR-Ag) tornou-se uma importante tecnologia por se tratar de um teste imunológico que detecta antígenos virais específicos, geralmente proteínas do vírus, e indicam a presença de uma infecção viral aguda (atual). A maioria dos testes rápidos para detecção de antígenos para Covid-19 utiliza o método de

imunodeteção de fluxo lateral, os testes em questão são geralmente compostos de um cassete de plástico com poços para a amostra e o tampão, uma fita de matriz de nitrocelulose, com uma linha de teste com um anticorpo específico para complexos antígeno-anticorpo-alvo e uma linha de controle com um anticorpo específico para conjugados de anticorpos. A Figura 6 demonstra o princípio do teste, onde, no caso dos TLR para detecção de antígenos do SARS-CoV-2, em sua maioria o analito-alvo é a proteína do nucleocapsídeo do vírus, preferida devido a sua relativa abundância (OPAS/OMS, 2020).

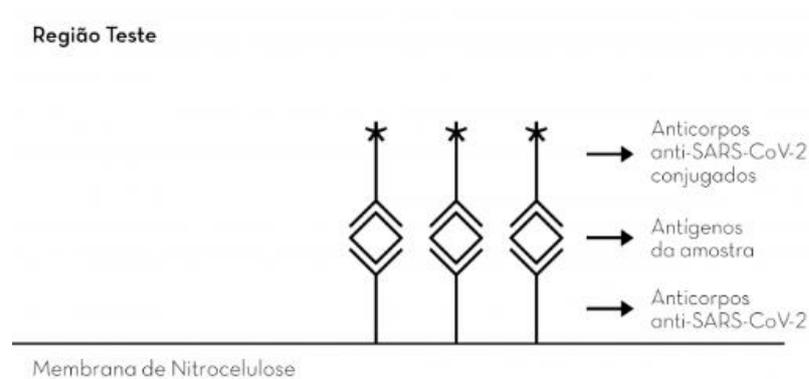


Figura 6 – Esquema representativo do princípio do teste rápido.  
Fonte: LABTEST (2021).

O TLR tem uso limitado para identificação de pacientes infectados por SARS-CoV-2, uma vez que a infecção não seria detectada na fase inicial ou tardia da doença, pois normalmente ocorre baixa carga viral nessas fases (SOUSA et al., 2022). Indivíduos infectados do 5º ao 7º dia após o início dos sintomas tem cargas virais mais altas e maior probabilidade de transmissão (CEVIK et al., 2021). Por isso, a testagem é indicada para todos os indivíduos sintomáticos em fase aguda, preferencialmente do 2º ao 7º dia, conforme é apresentado na Figura 7.

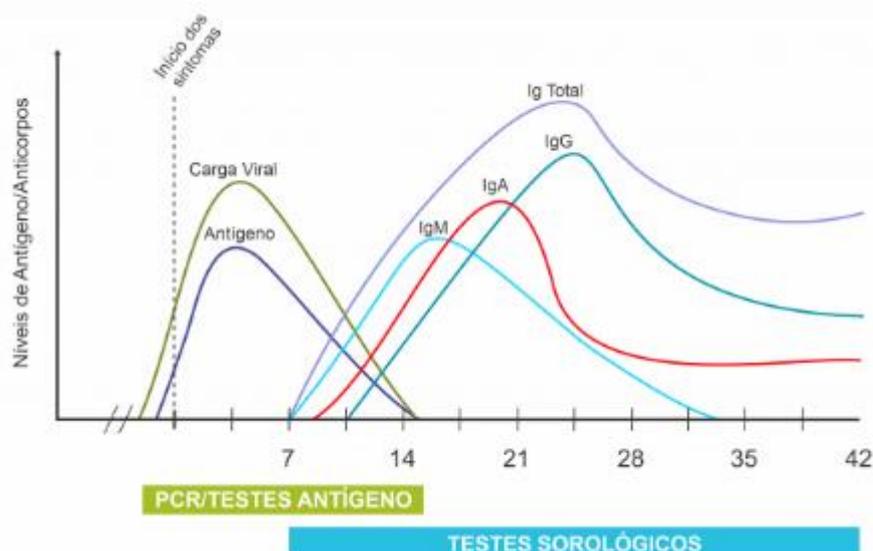


Figura 7 – Esquema representativo da resposta imunológica após a infecção pelo Coronavírus (SARS-CoV-2). Fonte: LABTEST (2021).

Os testes rápidos de antígeno são realizados a partir de diferentes amostras clínicas, como: esfregaço nasofaríngeo ou nasal, saliva e escarro. Com resultados sendo liberados em aproximadamente 15 minutos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021, p. 23-25).

Salienta-se que os testes rápidos para detecção de antígenos virais são frequentemente utilizados no diagnóstico de vários patógenos respiratórios, incluindo vírus influenza e vírus sincicial respiratório (VSR), podendo ser utilizados em situações em que o teste molecular (RT-PCR) seja limitado ou indisponível, ou onde ele esteja disponível com tempo de resposta prolongado, ou seja, sempre como uma tecnologia aditiva e não substitutiva. Além disso, o método é recomendado para rastreamento de pacientes com suspeita de infecção, no caso de investigações de surtos, dentre outros.

O desempenho analítico de TLR de antígeno é determinada pela sensibilidade e especificidade do teste para detectar uma infecção por SARS-CoV-2 em comparação com o padrão ouro, geralmente RT-PCR (OPAS/OMS, 2020). Estudos apontam que a sensibilidade dos testes rápidos para detecção de antígeno do SARS-CoV-2 é maior ou igual a 80% e a especificidade é maior ou igual a 97%. Embora os TR-Ag sejam extremamente úteis para a vigilância e assistência, salienta-se que os testes de antígeno são geralmente menos sensíveis do que o RT-PCR (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2022).

A interpretação correta dos resultados do teste de antígeno e em alguns casos o teste confirmatório, como o RT-PCR é importante para o manejo clínico assertivo de pacientes com suspeita de Covid-19 (OPAS/OMS, 2020).

### 3.6 Vacina e tratamento

As vacinas e tratamentos da Covid-19 são uma importante linha de defesa na luta contra a pandemia. Desde o surgimento da doença, pesquisadores e cientistas trabalharam incansavelmente para desenvolver e aprimorar vacinas e medicamentos que possam prevenir a infecção ou reduzir os sintomas em pessoas infectadas. Até o momento, várias vacinas foram aprovadas e estão sendo utilizadas em todo o mundo, com diferentes níveis de eficácia e segurança (WU et al., 2020).

Pelo fato de não existir consenso sobre o melhor tratamento para pacientes com Covid-19, a identificação urgente de possíveis estratégias de tratamento da infecção por SARS-CoV-2 é prioridade. (DIAS et al., 2020). Por esse motivo, testes com medicamentos diversos foram avaliados em todo o mundo como os antimicrobianos cloroquinas e hidroxicloroquina, o anti-helmíntico ivermectina, anti-hipertensivos e os antivirais favipiravir, umifenovir, lopinavir e rotanavir e remdesivir (WU et al., 2020).

Até o presente momento, não houve nenhuma medicação que tenha tido eficácia e segurança, a qual justifique recomendações de tratamentos específicos para a Covid-19. Atualmente não há estudos que possam recomendar qualquer medicamento para profilaxia da doença e, em relação ao uso de cloroquinas ou hidroxicloroquina em associação com azitromicina, é necessário ter cautela devido ao risco de complicações cardíacas (DIAS et al., 2020).

Um dos grandes avanços da ciência é o desenvolvimento de vacinas. A imunização é uma estratégia imprescindível para a saúde pública, uma vez que, ao prevenir a disseminação de doenças, ela também impede epidemias (UNILA, 2022).

No Brasil, existem vacinas aprovadas pela ANVISA e desenvolvidas pela Universidade de Oxford e pelo laboratório britânico Astrazeneca, que utilizam a tecnologia recombinante. Tal tecnologia utiliza vetor viral não-replicante de adenovírus de primata não-humano, derivado de chimpanzé, que é reconhecido pelas células de defesa do organismo e, conseqüentemente, estimula a resposta imunológica contra a proteína S do SARS-CoV-2 (FIOCRUZ, 2021).

A vacina de vírus inativado, denominada Coronavac, foi desenvolvida pela biofarmacêutica chinesa Sinovac Biotech e, atualmente, é produzida pelo Instituto Butantan, em São Paulo. A Coronavac estimula a produção de anticorpos IgG neutralizantes e ativação da resposta celular principalmente induzidas pelo imunógeno RBD (WANG et al., 2020).

Há ainda vacinas que utilizam mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) sintético. Elas são uma nova abordagem na imunização contra o vírus e funcionam através da introdução de um pedaço do material genético do vírus, chamado RNA mensageiro (mRNA), nas células do corpo humano. Essas células, em seguida, produzem uma proteína que é encontrada na superfície do vírus, estimulando uma resposta imunológica. Essa resposta ajuda a proteger contra futuras infecções pelo vírus. Que desencadeia resposta imune quando o próprio organismo reconhece esse material e produz proteínas com função antigênica, essa tecnologia pertencente a BioNtech é produzida pela Pfizer (PFIZER, 2020). E a da farmacêutica Janssen-Cilag, há disponível um imunizante que utiliza tecnologia recombinante com vetor de adenovírus sorotipo 26 (Ad26) (BRASIL, 2021).

### 3.7 Variantes

O SARS-CoV-2 é um vírus que apresenta diferentes variantes genéticas do seu agente etiológico. Essas variantes são o resultado de mutações no material genético do vírus e podem apresentar características distintas em relação à transmissibilidade, gravidade dos sintomas e eficácia das vacinas (HE et al., 2021).

O surgimento de novas variantes de rápida disseminação do SARS-CoV-2 causou grande preocupação sobre o desenvolvimento de medicamentos e vacinas. A maioria das mutações do SARS-CoV-2 não possuem impacto epidemiológico significativa. Entretanto, nos casos em que as mutações resultam em alterações que oferecem ao vírus vantagens seletivas como maior virulência e/ou mecanismos e maior transmissibilidade para escapar do sistema imunológico do hospedeiro as variantes resultantes dessas mutações são denominadas de Variantes de atenção (do inglês, variant of concern – VOCs) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A OMS apontou cinco variantes preocupantes (VOCs), incluindo Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2) e recentemente a Ômicron (B.1.1.529). As referidas variantes apresentam mutações na proteína Spike, principalmente na região do Receptor

Binding Domain (RBD). Algumas dessas variantes foram relacionadas a alterações clínico-epidemiológicas relevantes e de grande impacto na saúde pública mundial, como aumento da transmissibilidade e virulência viral (MEDEIROS et al., 2022).

A variante Ômicron do SARS-CoV-2 foi identificada pela primeira vez na África do Sul em novembro de 2021 e tem sido considerada uma das mais contagiosas já detectadas. Além disso, há evidências de que ela possa causar sintomas diferentes das outras variantes, como dores de cabeça, fadiga e dores musculares mais comumente do que os sintomas respiratórios. Ainda não está claro se a Ômicron é mais letal do que outras variantes, mas há preocupações de que possa sobrecarregar os sistemas de saúde em todo o mundo (WU et al., 2022).

As autoridades de saúde estão monitorando de perto a disseminação de novas variantes. É importante lembrar que, embora as variantes possam apresentar características diferentes, as medidas preventivas como o uso de máscaras, distanciamento social e vacinação são eficazes para prevenir a disseminação do vírus em todas as suas formas (HE et al., 2021).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Aspectos éticos

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (parecer CAAE 65371322.4.0000.5149) (Anexo).

### 4.2 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo observacional, analítico e descritivo, conduzido em três partes:

- 1ª etapa: análise dos dados de produção provenientes do Grupo Pardini, para o quantitativo de TLR realizados e sua positividade durante a pandemia;

- 2ª etapa: consulta nos sites eletrônicos da ANVISA e do FDA para seleção e análise das informações contidas nas instruções de uso (bulas) dos TLR para detecção de antígenos do SARS-CoV-2 aprovados de modo emergencial;

- 3ª etapa: análise dos dados de produção provenientes do Grupo Pardini, para avaliação do grau de concordância entre os resultados oriundos do TLR para detecção de antígeno para o SARS-CoV-2 e da RT-PCR (padrão ouro) quando realizados em intervalos de coleta distintos.

### 4.3 Quantitativo das solicitações dos TLR de antígeno para SARS-CoV-2 e taxa de positividade durante a pandemia

Foram extraídos dados de produção do Grupo Pardini, por meio da ferramenta *software* Power BI (QlikSense), entre a 40ª semana de 2020 e a 22ª semana de 2022, referentes aos testes rápidos antigênicos para Covid-19, realizados nos quatro principais estados onde o laboratório possui unidades próprias: Minas Gerais, Goiânia, São Paulo e Rio de Janeiro.

Os 149.352 resultados extraídos foram exportados para tabelas do *software* Microsoft Excel 2016. Foram elaborados gráficos em linha para representar a frequência de solicitações laboratoriais e positividade ao longo do tempo e por unidade federativa.

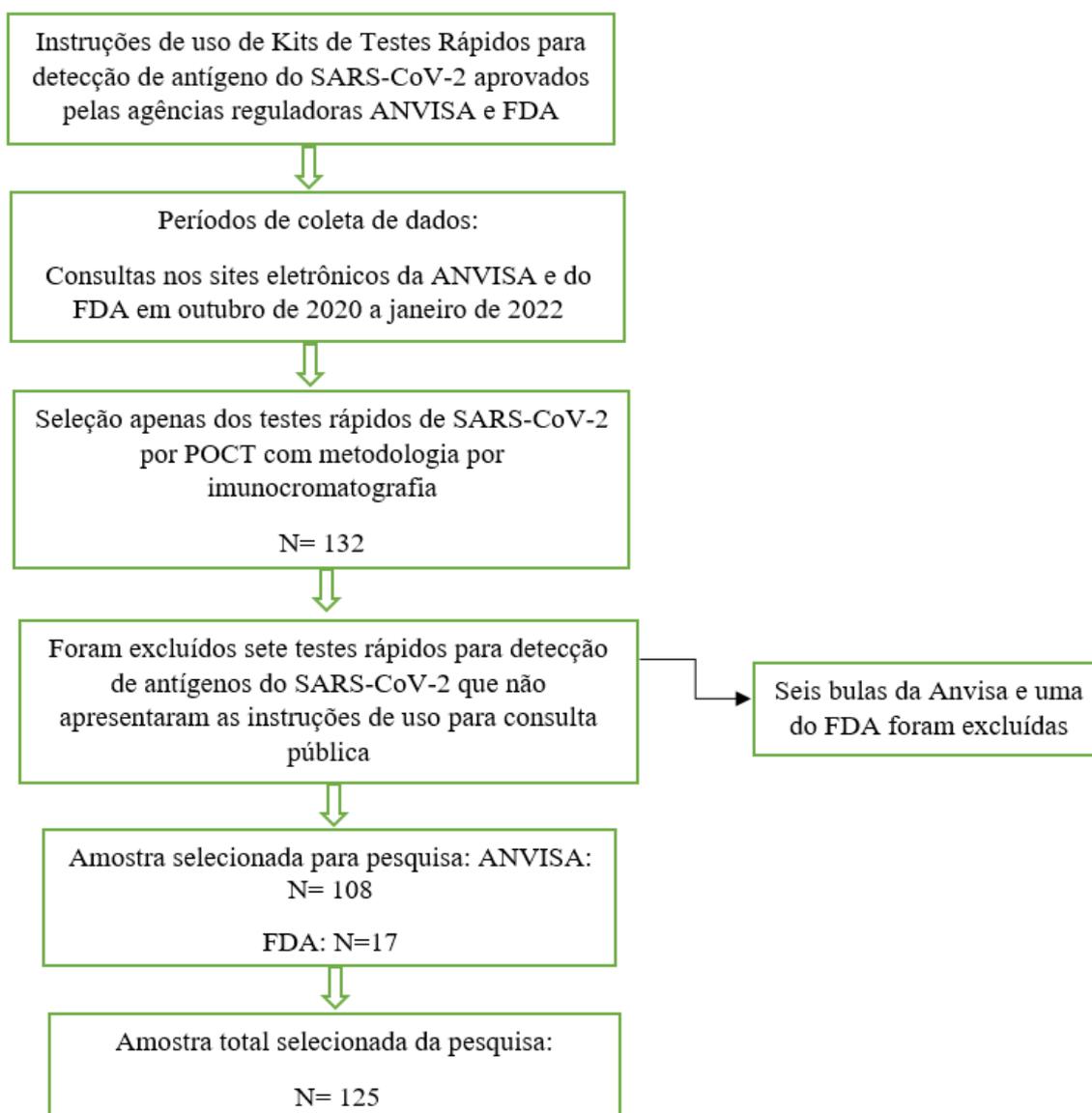
#### 4.4 Seleção e análise das instruções de uso dos TLR para pesquisa de antígenos do SARS-CoV-2 aprovados pela ANVISA e FDA

No período de outubro de 2020 a janeiro de 2022, foram realizadas consultas nos sites eletrônicos das agências reguladoras ANVISA e FDA. Foram selecionados apenas os testes rápidos para pesquisa de antígenos para detecção do SARS-CoV-2 aprovados, com metodologia por imunocromatografia. Foram excluídos os TLR que não apresentaram as instruções de uso (bulas) para consulta pública.

Todas as instruções de uso foram avaliadas por dois profissionais de laboratório, em conjunto. Foram analisados a presença, o conteúdo e a clareza (grau de compreensão) dos seguintes parâmetros: 1- Dados clínicos (informações gerais sobre a infecção do SARS-CoV-2); 2- Apresentação do kit; 3- Princípio do método; 4- Antígenos detectáveis; 5- Fase sólida utilizada; 6- Interferentes pré-analíticos e analíticos; 7- Limitações do teste; 8- Desempenho analítico (sensibilidade, especificidade, reprodutibilidade e precisão); 9- Temperatura de armazenamento; 10- Natureza e volume da amostra; 11- Forma de coleta e descarte; 12- Procedimentos (etapas) de execução do teste; 13- Tempo de leitura; 14- Interpretação dos resultados/ilustrações; 15- Ilustrações dos procedimentos (passo a passo e leitura); 16- Dados do fabricante e importação; 17- Referências bibliográficas; 18- Clareza e compreensão das informações da bula; 19- Idioma da bula (português, inglês e outros).

No total, foram avaliadas 125 bulas, sendo 108 kits aprovados pela ANVISA e 17 aprovados pelo FDA.

Figura 8 - Seleção das instruções de uso dos TLR para pesquisa de antígenos do SARS-CoV-2 aprovados pela ANVISA e FDA



Fluxograma do estudo. Abreviações: ANVISA – Agência Nacional de vigilância Sanitária; FDA – *Food and Drug Administration*

#### 4.5 Grau de concordância de TLR para detecção de antígenos SARS-CoV-2 comparado ao RT-PCR em diferentes intervalos de dosagens

A população do estudo foi composta por resultados de indivíduos testados para SARS-CoV-2, extraídos do banco de dados do Grupo Pardini, provenientes dos estados de Minas Gerais, Goiânia, São Paulo e Rio de Janeiro, entre outubro de 2020 a março de 2022.

Os TLR foram realizados em amostras de nasofaringe utilizando kit comercial ECO Diagnóstica da SD Biosensor (sensibilidade de 96,52% e especificidade de 99,9%) e Siemens (sensibilidade de 97,25% e especificidade de 100%). A reação de RT-PCR foi obtida pelo kit TaqPath Covid-19 CE-IVD RT-PCR Thermo Fisher (sensibilidade e especificidade 100%).

Foram incluídos resultados de todos os pacientes que realizaram tanto o TLR de antígeno para SARS-CoV-2 quanto o RT-PCR, no período de até 72 horas entre as dosagens. Foram comparados os resultados de pacientes que realizaram o TLR de antígeno para SARS-CoV-2 e no mesmo dia, após 24h, 48h ou 72h, após realizou o RT-PCR. A análise de concordância foi conduzida pelo índice Kappa (k), Landis e Koch (1977) e Altman (1999).

#### 4.6 Análise estatística

Foram utilizados os programas *Microsoft Excel 2016®*, versão 11.0 e o SPSS 26.0 *for Windows*, para agrupamento e análises estatísticas descritivas e analíticas. O quantitativo de exames realizados e a taxa de positividade durante a pandemia foram apresentados em Gráficos, em números e proporções. Os parâmetros avaliados nas instruções de uso dos TLR foram agrupados em tabelas e apresentados em número e proporções.

Quanto ao grau de concordância entre RT-PCR e TLR para SARS-CoV-2, os dados sociodemográficos dos pacientes, como sexo biológico, faixa etária (anos) e origem (UF- Unidade Federativa) foram apresentados em tabelas, em número e proporções, assim como o quantitativo, o intervalo entre coletas e taxa de positividade dos seus respectivos resultados. A análise de concordância de Kappa foi aplicada, segundo a interpretação proposta por Landis e Koch (1977) (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise de concordância de Kappa, segundo Landis e Koch (1977)

<b>Intervalo</b>	<b>Grau de concordância</b>
0,00  — 0,20	Concordância Fraca ou nula
0,21  — 0,40	Concordância Leve
0,41  — 0,60	Concordância Moderada
0,61  — 0,80	Concordância Boa
0,81  — 1,00	Concordância Excelente

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Frequência das solicitações dos TLR de antígeno para SARS-CoV-2 e taxa de positividade durante a pandemia

Foram avaliados 149.352 resultados de pacientes que realizaram o TLR para detecção de antígeno do SARS-CoV-2 nas unidades federativas: Minas Gerais, Goiânia, São Paulo e Rio de Janeiro. Essa análise foi realizada a partir da 40ª semana de 2020 a 22ª semana de 2022, e separadamente, analisou-se também, o quantitativo de resultados positivos. O quantitativo de TLR realizados nas quatro principais UF está representado na Figura 8.

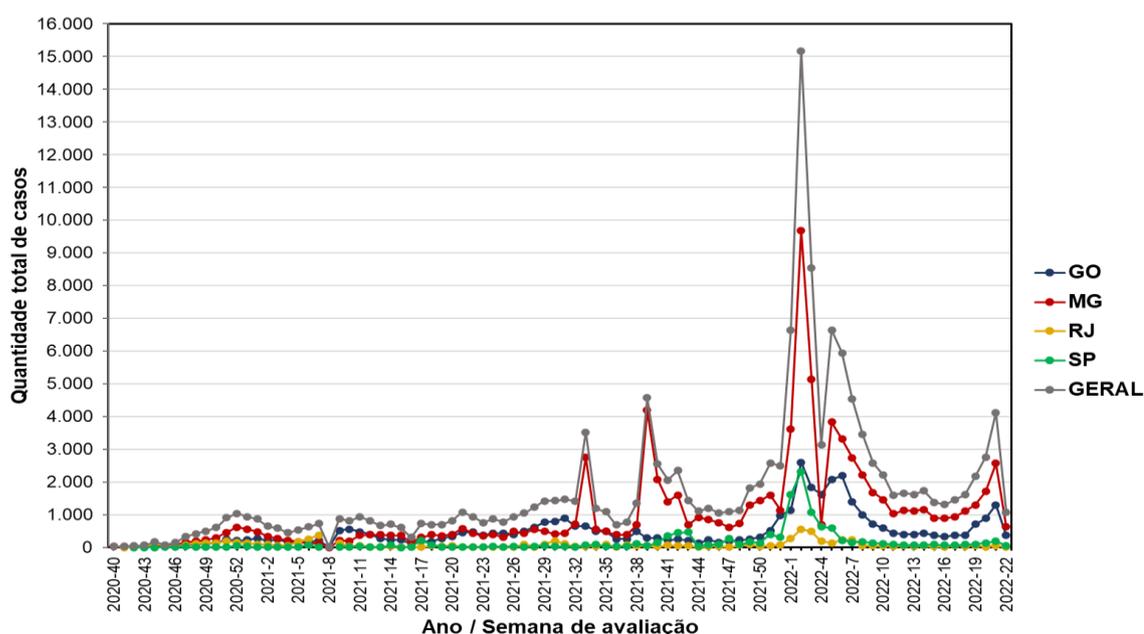


Figura 9 - Quantitativo de TLR realizados durante a pandemia para detecção de antígeno do SARS-CoV-2, nas principais unidades federativas atendidas pelo Grupo Pardini, a partir da 40ª semana de 2020 a 22ª semana de 2022.

Observa-se início da disponibilidade de kits no final de 2020, com aumento progressivo do número de testagem nos anos seguintes. O pico da testagem ocorreu entre a 1ª e a 7ª semanas de 2022, ultrapassando 15.000 testes semanais. O estado de Minas Gerais se sobressaiu em relação aos demais principalmente pela localização de origem do Grupo Pardini, com maior cobertura laboratorial para a população mineira.

A Figura 9 ilustra o quantitativo de TLR considerados “reativos”, ou seja, “positivos” para o antígeno viral SARS-CoV-2, durante o período avaliado.

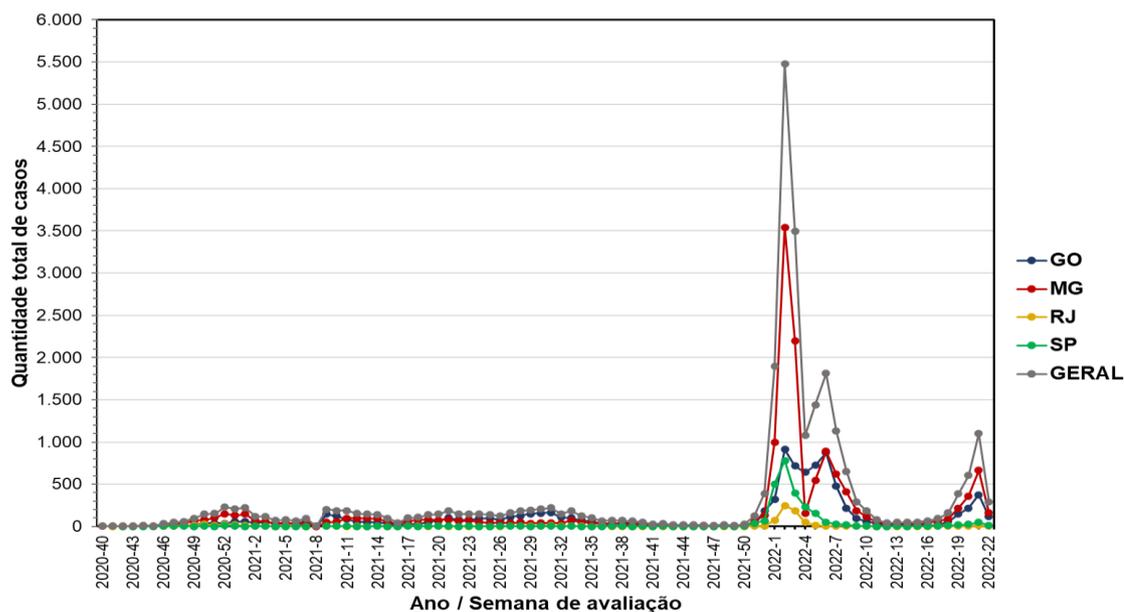


Figura 10 – Quantitativo de TLR “reativos” durante a pandemia para detecção de antígeno do SARS-CoV-2, nas principais unidades federativas atendidas pelo Grupo Pardini, a partir da 40ª semana de 2020 a 22ª semana de 2022, totalizando 27.354 testes positivos.

A quantidade de TLR “reativos” ao longo da pandemia apresentou padrão semelhante ao quantitativo de testes realizados, com picos de 5.500 testes positivos entre a 1ª e a 4ª semana de 2022. Minas Gerais foi o estado que mais obteve testes positivos durante a semana supracitada. No período avaliado, foram 27.354 TLR reativos para Covid-19.

O percentual de TLR considerados “reativos”, ou seja, “positivos” para o antígeno viral SARS-CoV-2, durante a pandemia, foi representado na Figura 10.

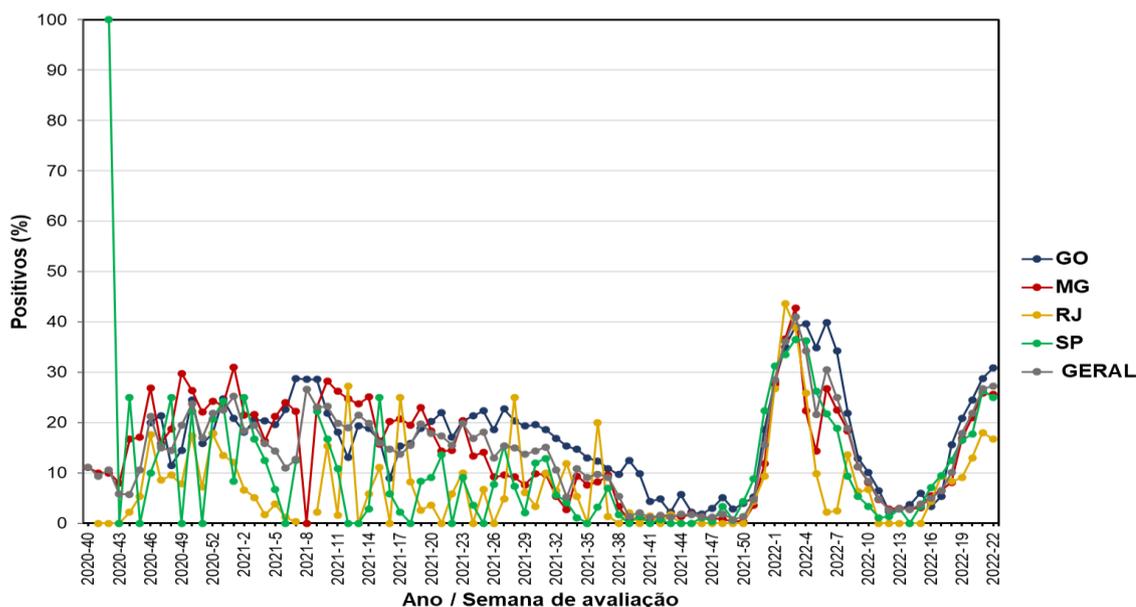


Figura 11 – Percentual de TLR “reativos” durante a pandemia para detecção de antígeno do SARS-CoV-2, nas principais unidades federativas atendidas pelo Grupo Pardini, a partir da 40ª semana de 2020 a 22ª semana de 2022, totalizando 18.32% de positividade.

Ao contrário do aumento observado no quantitativo de testes realizados durante a pandemia, o percentual de testes positivos mostrou-se importante desde as primeiras semanas de testagem.

Houve elevação da taxa de reativos principalmente entre a 1ª e a 7ª semana de 2022, com médias de 40% a 42% de positividade nos testes realizados nos estados de Goiás, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo, sem grandes diferenças entre eles. Do total de 149.352 casos avaliados, 27.354 resultados foram reativos, com positividade geral média de 18,32% dos casos.

## 5.2 Seleção e análise das instruções de uso dos TLR aprovados pela ANVISA e FDA

A lista completa com os nomes e os parâmetros avaliados nas bulas dos 108 testes rápidos para detecção de antígeno do SARS-CoV-2 aprovados pela ANVISA e os 17 testes rápidos aprovados pelo FDA se encontra no APÊNDICE 1.

Apenas quatro testes rápidos foram aprovados tanto na ANVISA quanto no FDA:

- 1- BinaxNOW™ Covid-19 Ag CARD (Abbott Diagnostics Scarborough, Inc.-USA);
- 2- BinaxNOW™ Covid-19 Ag 2 CARD (Abbott Diagnostics Scarborough, Inc.-USA);

- 3- Use of BD Veritor™ System for Rapid Detection of SARS-CoV-2 with the BD Veritor™ Plus Analyzer (Becton, Dickinson and Company-USA);
- 4- GenBody Covid-19 Ag (GenBody Inc. -USA).

A Tabela 4 resume a avaliação das instruções de uso de todos os TLR avaliados.

Tabela 4 - Informações contidas nas instruções de uso de 108 TLR aprovados pela ANVISA e 17 TLR aprovados pelo FDA, ambos para detecção do SARS-CoV-2.

PARÂMETROS	PRESENTE (%)	
	ANVISA (n = 108)	FDA (n = 17)
1. Dados clínicos	82	100
2. Apresentação do kit	88	100
3. Princípio do método	100	100
4. Antígenos detectáveis	49	100
5. Fase sólida utilizada	47	41
6. Interferentes pré-analíticos e analíticos	87	100
7. Limitações do teste	96	100
8. Acurácia	100	100
9. Temperatura de armazenamento	100	100
10. Natureza da amostra	100	100
11. Forma de coleta e descarte das amostras	100	100
12. Procedimentos de execução	97	100
13. Tempo de leitura	100	100
14. Interpretação dos resultados	99	100
15. Ilustrações dos procedimentos de execução e interpretação	94	94
16. Dados do fabricante e importação	94	94
17. Referências bibliográficas	76	35
18. Clareza/compreensão das informações	95	88
19. Idioma das bulas (além do português)	3	-
TOTAL	100	

Nota. Dados avaliados nos sites da ANVISA e do FDA, de outubro de 2020 a janeiro de 2022.

Durante a análise das informações das bulas dos TLR, foi possível observar que seis informações estiveram presentes em todos os kits aprovados pela ANVISA e pelo FDA, que foram: princípio do método; acurácia; temperatura de armazenamento; natureza e volume da amostra; forma de coleta e descarte das amostras; e tempo de leitura do teste.

Em relação aos demais parâmetros, os kits aprovados pelo FDA mostraram uma bula mais completa. Isso porque todos também apresentaram os seguintes parâmetros: dados clínicos; apresentação do kit; antígenos detectáveis; interferentes pré-analíticos e analíticos; limitações dos testes; procedimentos de execução e interpretação dos resultados. Entretanto, a maioria dos kits não informaram a fase sólida utilizada, o mesmo observado para os testes aprovados pela ANVISA.

Metade dos kits aprovados pela ANVISA deixaram de informar em suas bulas quais eram os antígenos detectáveis. Outros parâmetros também se mostraram ausentes em boa parte das bulas: informações clínicas da Covid-19; apresentação do kit; interferentes pré-analíticos e analíticos; e referências bibliográficas. Em menor percentual, algumas bulas deixaram de mencionar: limitações do teste; ausência de ilustrações dos procedimentos de execução e interpretação; além de informações do fabricante.

No geral, as bulas dos TLR aprovados pela ANVISA atenderam, em média, 84% dos parâmetros avaliados, frente aos 91% das bulas aprovadas pelo FDA.

Em relação ao conteúdo das instruções de uso, cabe ressaltar:

- Todos os kits avaliados apresentaram o método imunocromatográfico
- O nucleocapsídeo (N) foi o antígeno detectável citado nos kits avaliados.
- Os principais interferentes pré-analíticos e analíticos citados foram: Alguns medicamentos antivirais voltados para Influenza e malária, antibióticos (Mupirocina e Tobramicina) e mucina.
- As principais limitações citadas foram: ensaio qualitativo (o teste não determina a concentração de antígenos para SARS-CoV-2), coleta e conservação de amostra inadequada para a realização do teste, mutações em genes virais e o não seguimento das instruções contidas na bula do kit.
- Quanto a acurácia, todos os kits apresentaram valores de sensibilidade e especificidade que variaram de 80% a 90%. No entanto, ocorreu grande variedade quanto à clareza e ao grau de informações referente à reprodutibilidade e precisão do teste.
- As informações referentes à temperatura de armazenamento recomendada do kit foram descritas em todas as instruções de uso avaliadas pela FDA e ANVISA, sendo a maioria entre 2-30°C. Entretanto, cabe ressaltar que houve variabilidade das informações apresentadas como a menção direta à sensibilidade do kit ao calor e umidade.
- O tipo de amostra biológica a ser utilizada no teste foi descrito de forma clara por todas as instruções de uso avaliadas. As principais amostras biológicas foram: swab de nasofaringe, swab nasal, swab orofaríngeo, saliva e escarro.

- A forma de coleta e descarte das amostras em todas as instruções de uso dos testes rápidos aprovados pela FDA e pela ANVISA avaliados foram consideradas completas. Contudo, é relevante apontar que dentre a análise das instruções de uso dos testes aprovados pela FDA dois (12%) fabricantes não ilustraram a forma da coleta das amostras.
- Quanto às instruções de uso, cerca de 3% dos kits aprovados pela ANVISA não continham essa informação na bula, embora disponibilizaram um cartão em separado contendo o passo a passo da execução do teste.
- Alguns kits que necessitavam de diluentes deixaram de informar o volume exato do mesmo que deveria ser aplicado no dispositivo.
- Todos os kits apresentaram tempo de leitura, que variou de 15 a 30 minutos. Porém a forma de interpretação dos resultados (linhas na região do controle validando o teste e linha na área do teste, indicando reação/prositividade) não foi mencionado em um kit aprovado pela ANVISA.
- Todas as bulas apresentaram ilustrações referentes aos procedimentos de execução e interpretação do teste, exceto uma (6%) instrução de uso dos TLR aprovadas pelo FDA e 6 (6%) instruções aprovadas pela ANVISA não dispunham de ilustrações na bula.
- Quanto aos dados do fabricante e de importação, 7 (6%) das instruções de uso dos TLR aprovadas pela ANVISA e uma (6%) instrução de uso aprovada pelo FDA não apresentaram dados de forma completa: esclareciam o nome do fabricante, mas não discorriam de forma clara e objetiva os dados da importação e distribuição.
- Referências bibliográficas consultadas pelos fabricantes para a descrição do conteúdo explanado nas bulas dos testes estavam ausentes em 23 (24%) das bulas aprovadas pela ANVISA e em 11 (65%) pelo FDA.
- Quanto à clareza e grau de compreensão das informações, cinco (5%) instruções de uso de kits aprovados pela ANVISA e duas (12%) pelo FDA apresentaram informações incompletas e heterogêneas, principalmente quanto o desempenho dos testes e quanto ao passo a passo para execução dos mesmos.
- Todas as instruções de uso estavam na língua nativa das agências reguladoras: portuguesa (ANVISA) e inglesa (FDA). Três (3%) bulas de dois fabricantes diferentes dispunham de outras línguas, além do português, como inglês, espanhol e francês.

O Top 10 dos kits aprovados na ANVISA que atenderam a presença do maior número de parâmetros avaliados foram:

- 2019-nCoV Ag Test (Innovita Biological Technology),
- Sistema Veritor™ Para Detecção Rápida de SARS-CoV-2 (Becton Dickinson),

- Teste Rápido OnSite® Covid-19 Ag (CTK Biotech),
- Covid - 19 Ag Respi-Strip (Nanosens Ltda),
- Covid-19 Ag II Assure Test (Assure Tech),
- Covid-19 Ag III Assure Test (Assure Tech),
- Covid-19 Ag Test (Humasis Co),
- Kit de Teste de Antígeno SARS-CoV-2 (Changsha Sinocare Inc),
- Covid-19 Antígeno Rapid Test Device (BTNX, Inc)
- Teste Rápido Radi Covid-19 Ag (KH MEDICAL).

Já os kits que continham as informações mais completas sobre os dados analíticos foram:

- Teste Rápido OnSite® Covid-19 Ag (CTK Biotech),
- Covid-19 Ag Respi-Strip (Nanosens Ltda)
- Covid-19 Ag Test (Humasis Co).

Foram identificados 45 fabricantes diferentes para as 108 bulas dos TLR de antígeno autorizados pela ANVISA, oriundos de nove países no mundo, a saber:

- > 17 (38%) empresas oriundas da china;
- > 9 (20%) do Brasil;
- > 7 (16%) da Coreia do Sul;
- > 6 (13%) dos EUA;
- > 2 (5%) da Alemanha;
- > 1 (2%) da Espanha,
- > 1 (2%) da Canadá,
- > 1 (2%) da Itália
- > 1 (2%) da Índia.

### 5.3 Avaliação do grau de concordância de resultados dos TLR de antígeno com RT-PCR para detecção do SARS-CoV-2 em diferentes intervalos de dosagens

Foram analisados 5.625 resultados de pacientes que realizaram o teste rápido para detecção de antígeno do Coronavírus (SARS-CoV-2) e no mesmo dia, após 24h, 48h e 72 horas após, realizaram o teste por RT-PCR, método padrão ouro para detecção do SARS-CoV-2. A

partir dos dados coletados, realizou-se a caracterização dos casos avaliados quanto aos dados sociodemográficos (Tabela 5).

Tabela 5 - Caracterização dos casos avaliados quanto aos dados sociodemográficos e aos resultados dos testes laboratoriais para Covid-19

Variáveis	Frequência	
	n	%
<b>Gênero</b>		
Masculino	2.506	44,6
Feminino	3.119	55,4
TOTAL	5.625	100,0
<b>Idade (em anos)</b>	(n = 5.625)	
Média ± d.p	40,1 ± 17,1	
I.C. da média (95%)	(39,8; 40,5)	
Mediana (Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> )	38,0 (28,0 – 51,0)	
Mínimo – Máximo	0,0 – 96,0	
<b>Faixa etária</b>		
Menos de 1 ano	12	0,2
1 ano	14	0,2
2 anos	16	0,3
3 anos	17	0,3
4 a 6 anos	51	0,9
7 a 10 anos	90	1,6
11 a 14 anos	96	1,7
15 a 20 anos	305	5,4
21 a 30 anos	1.090	19,4
31 a 40 anos	1.477	26,3
41 a 50 anos	986	17,5
51 a 60 anos	698	12,4
61 a 70 anos	495	8,8
71 a 80 anos	202	3,6
Mais de 80 anos	76	1,4
<b>Estado (UF)</b>		
GO	865	15,4
MG	4.473	79,5
RJ	144	2,6
SP	143	2,5
TOTAL	5.625	100,0
<b>Resultado Covid-19 por RT-PCR</b>		
Detectado	1.919	34,1
Não detectado	3.706	65,9
TOTAL	5.625	100,0
<b>Resultado Covid-19 por TLR</b>		
Reagente	1.556	27,7
Não reagente	4.069	72,3
<b>TOTAL</b>	<b>5.625</b>	<b>100,0</b>
<b>Tempo transcorrido</b>		
Mesmo dia	4.549	80,9
24 horas	402	7,1
48 horas	398	7,1
72 horas	276	4,9
<b>TOTAL</b>	<b>5.625</b>	<b>100,0</b>

Base de dados: 5.625 testes, no geral

**Nota: d.p.** → Desvio-padrão; **I.C. da média** → Intervalo de confiança de 95% da média.

Foi possível observar que, dentre a referida população amostral, 2.506 pacientes eram do sexo masculino e 3.119 do sexo feminino, com a faixa etária de menos de 1 ano a mais de 80 anos, tendo uma população mediana de 28,0 – 51,0 anos de idade.

Análise de Concordância de Kappa foi aplicada aos dados para investigar a existência ou não de concordância entre os resultados dos 2 testes para Covid-19 avaliados (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise de Concordância entre TLR para pesquisa de antígeno e RT-PCR (padrão-ouro) para o SARS-CoV-2, por períodos

Período	C %	Índice de Kappa	Erro-padrão	IC 95%	p	C <sub>O</sub>	C <sub>E</sub>
<i>Mesmo dia</i>	94,2	0,87	0,008	(0,85; 0,88)	< <b>0,001</b>	0,94	0,56
<i>24 horas após</i>	87,1	0,68	0,040	(0,60; 0,76)	< <b>0,001</b>	0,87	0,60
<i>48 horas após</i>	80,4	0,47	0,046	(0,38; 0,56)	< <b>0,001</b>	0,80	62,7
<i>72 horas após</i>	80,1	0,46	0,056	(0,35; 0,57)	< <b>0,001</b>	0,80	63,0

Base de dados: 5.625 testes, no geral.

C% - % de concordância; C<sub>O</sub> = Concordância observada; C<sub>E</sub> = Concordância esperada.

NOTA: - Índice de concordância de Kappa =  $(C_O - C_E) / (1 - C_E)$  - p → Probabilidade de significância referente à Análise de Concordância de Kappa.

Houve concordância estatística significativa ( $p < 0,001$ ) entre os resultados do RT-PCR e TLR para pesquisa de antígeno. Os resultados do TLR para detecção de antígenos do SARS-CoV-2 mostraram um grau de concordância “excelente” com os resultados do teste RT-PCR, em pacientes que realizaram ambos os testes no mesmo dia.

Embora significativa, o grau concordância foi reduzindo com o aumento do intervalo de tempo entre os testes. Resultados de TLR realizados após 24 horas do RT-PCR mostraram grau de concordância “bom”. Para os resultados após 48 horas e 72 horas do RT-PCR, o grau de concordância foi “moderado”.

No geral, foi observada uma porcentagem de concordância igual a 92,0% entre os testes para o vírus SARS-CoV-2.

As Tabelas 7 e 8 mostram o desempenho analítico do TLR para antígeno quando realizados no mesmo dia ou 24 horas após o RT-PCR (padrão ouro).

O teste rápido para Covid-19 mostrou boa capacidade para detectar verdadeiros casos de Covid-19 e melhor capacidade de detectar os verdadeiros casos de não Covid-19 em relação a detecção de verdadeiros casos de Covid-19.

Tabela 7 – Avaliação do Resultado da COVID-19 pelo TLR de acordo com o resultado da Covid-19 pelo RT-PCR (padrão-ouro) quando realizado no mesmo dia

Resultado p/ Covid-19	TLR para antígeno		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
RT-PCR			
Detectado	1.338	235	1.573 (34,6%)
Não detectado	31	2.945	2.976 (65,4%)
<b>TOTAL</b>	<b>1.369 (30,1%)</b>	<b>3.180 (69,9%)</b>	<b>4.549 (100%)</b>

Base de dados: 4.549 testes

Nota: Desempenho analítico do Modelo → Sensibilidade = 85,1%; Especificidade = 99,0%; VPP = 97,7%; VPN = 92,6%; Índice de concordância de Kappa = 0,87 → IC 95% p/ Kappa (0,85; 0,88) →  $p^* < 0,001$ .  $p^*$  → Probabilidade de significância referente à Análise de Concordância de Kappa.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Tabela 8 – Avaliação do Resultado da Covid-19 pelo TLR de acordo com o resultado da Covid-19 pelo RT-PCR (padrão-ouro) quando realizado 24 horas depois

Resultado p/ Covid-19	TLR para antígeno		TOTAL
	Regente	Não reagente	
RT-PCR			
Detectado	85	44	129 (32,1%)
Não detectado	8	265	273 (67,9%)
<b>TOTAL</b>	<b>93 (23,1%)</b>	<b>309 (76,9%)</b>	<b>402 (100%)</b>

Base de dados: 402 testes

Nota: Desempenho analítico do Modelo → Sensibilidade = 65,9%; Especificidade = 97,1%; VPP = 91,4%; VPN = 85,8%; Índice de concordância de Kappa = 0,68 → IC 95% p/ Kappa (0,60; 0,76) →  $p^* < 0,001$ ;  $p^*$  → Probabilidade de significância referente à Análise de Concordância de Kappa.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Foi demonstrado que o desempenho do teste rápido para detecção de antígenos do SARS-CoV-2 foi semelhante ao do RT-PCR. A maior concordância percentual foi observada nos resultados com as coletas realizadas no mesmo dia com sensibilidade de 85,1% e especificidade 99,0%, com índice de Kappa igual a 0,87 (excelente) já o período de coleta realizado 24 horas após demonstrou sensibilidade de 65,9% e especificidade 91,4%, com índice de Kappa igual a 0,68 (bom).

## 6 DISCUSSÃO

A Covid-19 foi sem dúvida a maior pandemia do século XXI, quando o mundo literalmente parou. O lado negativo dessa história ficou por conta de milhares de mortes, sequelas e injúrias na área da saúde, além dos danos socioeconômicos, culturais, educacionais e psicossociais para a humanidade. Por outro lado, a pandemia possibilitou avanços nas áreas da ciência e da saúde, com compartilhamento de informações a nível mundial e em tempo real. A infectologia e a medicina laboratorial se destacaram, como expoente da evolução tecnológica para diagnóstico laboratorial e desenvolvimento de vacinas.

Neste cenário, pelo ineditismo e urgência, a indústria diagnóstica mundial desenvolveu centenas de TLR para o SARS-CoV-2, que foram aprovados de modo emergencial por agências regulatórias de vários países. Como consequência, diversos autores objetivaram questionar e comparar a qualidade analítica dos diferentes fabricantes de TLR no que se refere à acurácia diagnóstica, principalmente de empresas até então desconhecidas. Posteriormente, muitas marcas tornaram-se referência, pela qualidade e disponibilidade, e outras foram descartadas, principalmente pela qualidade baixa. Durante a pandemia, o desempenho analítico dos TLR para Covid-19 evoluiu, apresentando maior acurácia diagnóstica quando comparados com os primeiros testes lançados ainda no 1º semestre de 2020.

Os resultados obtidos no presente trabalho tornam-se relevantes para a literatura, tendo em vista a quantidade elevada de kits comerciais disponíveis no mercado nacional e a consolidação dos mesmos para o diagnóstico da Covid-19.

A mensuração de TLR realizados e positivos de um grande laboratório de apoio nacional pode refletir a situação epidemiológica sofrida pelo Brasil durante a pandemia. Tais dados permitem monitorar a doença, direcionar recursos e definir estratégias de testagem, prevenção (vacinação) e vigilância em saúde. Estudar a eficiência dos testes rápidos disponíveis no mercado nacional e pesquisar a clareza de informações contidas nas instruções de uso destes testes diagnósticos também é importante, haja vista a escassez desses trabalhos na literatura científica.

### 6.1 Frequência de solicitação e positividade do TLR de antígenos para o SARS-CoV-2 durante a pandemia

Os resultados do presente trabalho mostraram elevação da testagem do antígeno SARS-CoV-2 via TLR ao longo da pandemia, em todas as faixas etárias e ambos os sexos. Essa

elevação poderia ser explicada, principalmente, pela maior disponibilidade de kits no decorrer da pandemia, bem como pela redução do isolamento social e maior flexibilidade das medidas restritivas, ainda em 2022. Soma-se também o aumento dos casos de COVID-19 por variantes de maior transmissibilidade, como a Ômicron em 2022, por exemplo. Esses achados estão em concordância com outros trabalhos na literatura (MEDEIROS et al., 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Como já era esperado, pela localização do Grupo Pardini, resultados oriundos de Minas Gerais foram os predominantes. Por outro lado, avaliando somente o percentual de testes reativos, não foi observado diferença entre as taxas de positividade entre os estados avaliados. Isso porque a Covid-19 mostrou caráter pandêmico, presente em todo o território nacional e mundial.

A principal explicação para o pico de resultados positivos observado no início de 2022, poderia ser explicada, em sua maioria, não apenas pela maior disponibilidade de kits, mas principalmente pelo avanço de variantes mais transmissíveis, com a variante Ômicron (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

A análise realizada no presente estudo demonstrou relevância no que tange também a caracterização da evolução da pandemia de Covid-19, a qual representou três picos de óbitos, sendo eles: na 30ª semana epidemiológica de 2020, na 14ª de 2021 e na sexta de 2022, três ondas de casos, iniciou-se no Norte e Nordeste, com taxas elevadas de positividade na terceira onda, tendo como destaque principal, a região Sul.

É importante elucidar que a vacinação teve início na terceira semana epidemiológica de 2021 e a maior parte da população foi imunizada, especialmente nas regiões Sudeste e Sul, coincidindo assim com a redução da taxa de mortalidade (MOURA et al., 2022). A variante dominante no início da segunda onda foi a Gama e, no início da última semana de 2021, foi identificada a variante Ômicron, que ocasionou novamente inúmeros casos de Covid-19, porém com menos óbitos relatados, o que ocorreu devido a cobertura vacinal que já se aproximava de 70% da população.

No decorrer das semanas epidemiológicas do ano de 2020 até a 1ª semana de 2022, os casos e óbitos novos relacionados à Covid-19 se mostraram heterogêneos entre as diferentes regiões do Brasil. “O número de casos novos de Covid-19 foi de 82.141 no Sudeste, 67.674 no Sul, 28.407 no Nordeste, 18.878 no Centro Oeste e 10.918 no Norte; o número de óbitos novos foi 304 no Sudeste, 231 no Nordeste, 120 no Norte, 96 no Sul e 81 no Centro-Oeste” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Segundo o Ministério da Saúde (2021, 2022), Minas Gerais foi um dos estados com os maiores índices de casos e óbitos notificados, o que foi ao encontro com os achados da presente pesquisa, pois o estado em questão, se sobressaiu em relação aos demais estados analisados no estudo referente a quantidade de testes rápidos para detecção de antígenos de SARS-CoV-2 realizados entre janeiro e maio de 2022 e juntamente liderou a quantidade de resultados positivos entre a 1ª e a 4ª semana (Janeiro) de 2022.

Vários fatores podem influenciar a quantidade de testes realizados em um determinado estado, como a disponibilidade de recursos, a densidade populacional, a capacidade de testagem dos laboratórios e a estratégia adotada pelas autoridades locais de saúde. A testagem em massa, adotada como método de controle epidemiológico internacionalmente, não foi seguida pelo Brasil (DUTRA et al., 2022).

No Brasil as testagens realizadas durante a pandemia foram feitas com pouco planejamento e os registros dos testes realizados junto ao total de resultados positivos para Covid-19 são distribuídos por três sistemas de informação: GAL, eSUS-VE e SIVEP-Gripe.

Segundo a Fiocruz (2021), estudos realizados sobre os dados dos três sistemas centralizadores de dados publicados na nota técnica do sistema Monitora Covid-19, evolução, recomendações e tendências demonstram que os testes são realizados pelos estados com estratégias independentes e aleatórias. Posto isto, a necessidade de entender os perfis populacionais mais acometidos torna-se relevante para que seja possível obter um controle epidemiológico mais eficaz e específico. Além disso, a avaliação da quantidade de testes rápidos para detecção de antígeno do SARS-CoV-2 em um laboratório é de suma importância, pois permite uma gestão eficiente dos recursos e uma resposta rápida no combate à disseminação do vírus.

## 6.2 Análise das informações das bulas dos TLR

Existem centenas de testes rápidos disponíveis no mercado mundial para o SARS-CoV-2. No presente estudo, a disponibilidade de testes no mercado nacional ficou evidente, quando comparado aos testes disponíveis nos Estados Unidos da América. Deste modo foi possível observar que apenas 17 TLR de antígeno para detecção do SARS-CoV-2 foram aprovadas pela FDA, enquanto 108 foram aprovadas pela ANVISA.

Vale destacar que os kits de TLR para detecção do SARS-CoV-2 foram autorizados pela ANVISA em caráter emergencial, o que poderia prejudicar, em parte, a qualidade das

aprovações. Apesar das orientações da OMS e do compartilhamento internacional de dados científicos, a aprovação de insumos de laboratório é feita de forma autônoma, por agência regulatória de cada país. Portanto, nem todo kit aprovado pela ANVISA (Brasil) foi, necessariamente, aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA, Estados Unidos da América), pois há variações de critérios técnicos-científicos e níveis de exigências de documentação aos fabricantes.

Os parâmetros escolhidos para avaliação da qualidade das instruções de uso foram semelhantes a outro trabalho do presente grupo de pesquisa, quando avaliou bulas de testes rápidos para HIV (MARINHO et al., 2017).

Assim como qualquer produto relacionado à saúde, as informações existentes nas instruções de uso dos TLR devem ser completas, claras e objetivas. Isso porque tais dispositivos são fabricados para serem utilizados principalmente em locais com pouco aparato laboratorial ou em cenários de emergência, haja vista a rapidez de seu resultado, em geral entre 10 a 30 minutos (OLIVEIRA et al., 2021).

Pelo fato de ser processado sem a necessidade de automação, ou seja, realizado de forma manual, cabe ao profissional executor ter capacitação prévia adequada. E em todas as execuções do teste, o passo a passo informado na bula do kit pelo fabricante deve ser rigorosamente seguida, caso contrário o resultado pode ser comprometido. Portanto, é fundamental que as instruções de uso sejam completas e esclarecedoras ao usuário (MARINHO et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2021).

Na presente pesquisa foi possível verificar que os 108 testes rápidos de antígeno para detecção do SARS-CoV-2 aprovados pela ANVISA e os 17 pelo FDA apresentaram informações mínimas necessárias para a sua execução. As bulas aprovadas pelo FDA mostraram ser mais completas e apresentaram informações mais esclarecedoras quando comparadas as bulas aprovadas pela ANVISA.

A maioria dos testes avaliados detectavam o Nucleocapsídeo (N), sendo importante elucidar que os principais antígenos imunogênicos utilizados pelos fabricantes são os antígenos da nucleoproteína (N) e os antígenos do spike, (proteína de fixação ao hospedeiro). Essa informação é importante, pois, os testes que detectam anticorpos contra N geralmente são mais sensíveis e aqueles com detecção de anticorpos contra receptor da proteína S (RBD-S), são considerados ensaios mais específicos e possivelmente mais neutralizantes (DIAS, 2020).

Por outro lado, houve parâmetros relevantes que deixaram de ser informados em alguns kits, como a composição da fase sólida, por exemplo. Essa informação é relevante para um

melhor entendimento do desempenho do teste utilizado, uma vez que, o tipo de fase sólida empregada no produto implica diretamente na sensibilidade do ensaio. Atualmente, a maioria dos testes rápidos para detecção de antígeno do SARS-CoV-2 disponíveis no mercado utilizam membrana de nitrocelulose, possivelmente devido ao fato de a nitrocelulose ser mais atrativa ao mercado pelo seu baixo custo e a disponibilidade de produtos com diferentes taxas de capilaridade. A capilaridade da membrana de nitrocelulose é de extrema importância na produção de testes rápidos e pode influenciar diretamente na sensibilidade do teste (JAPOLLA, 2015).

Houve variedade na clareza de informações apresentadas nas instruções de uso quanto as limitações dos teste, dentre informações acerca de reatividade cruzada mediante infecção por outros agentes etiológicos e reforço quanto a necessidade de seguir a instrução de uso do fabricante. Essas informações podem impactar na interpretação e leitura corretas dos resultados. Vale ressaltar que nem todos os kits informam que o resultado do teste nem sempre pode ser utilizado isoladamente para conclusão do diagnóstico da doença.

Outras informações referentes a precisão, reprodutibilidade e forma de descarte do material também deveriam estar presentes em todas as bulas dos TLRs aprovados pela ANVISA. A informação da precisão pode contribuir para reduzir os riscos, pois ela reflete de modo claro a variação intrínseca entre lotes do produto e a influência das mudanças das condições de realização do ensaio (D'ELIA, 2018). É fundamental a presença da informação relacionada a acurácia diagnóstica do teste nas instruções de uso, pois tal parâmetro pode influenciar diretamente na tomada de decisões na área da saúde, sendo relevante para a escolha dos testes de rastreamento na população.

Por outro lado, cabe destacar que tanto os testes rápidos aprovados pela ANVISA e pelo FDA apresentaram a informação do princípio do método utilizado. Tal informação é de suma importância para o profissional de saúde que irá executar o teste, pois pode permitir um melhor entendimento do funcionamento do ensaio e melhor critério de avaliação quanto a qualidade dos testes, uma vez que esse parâmetro descreve a fundamentação do teste, composição do conjugado, interação do antígeno presente na amostra com o conjugado e outras informações relevantes a serem relatadas nas instruções de uso. A relevância desse parâmetro se dá, principalmente, em decorrência da diversidade de testes rápidos disponíveis no mercado e que utilizam diferentes princípios técnicos.

Quanto a natureza da amostra, todos os kits avaliados discorreram sobre as amostras biológicas a serem utilizadas no teste, parâmetro este muito importante a ser analisado. Essa é uma informação que corrobora com a redução dos riscos de erro na seleção do tipo de amostra a ser testada, pois o desempenho do teste é validado pelo fabricante nas matrizes descritas. Logo, tal informação deve estar presente de modo direto e estabelecida com clareza, inclusive em vários itens ao longo de todas as instruções de uso de testes rápidos.

Informações sobre a forma de coleta e descarte das amostras também são parâmetros muito importantes. Informações sobre a coleta permite que a matriz de análise (amostra) seja obtida da maneira adequada, conforme recomendado pelo fabricante. Em alguns kits, dados sobre manuseio das amostras e descarte foram observados no tópico de “alertas e precauções”. Salientar a forma correta de coleta e descarte de uma amostra biológica colabora para minimizar o risco à saúde do profissional que manuseia os espécimes, enfatizando a necessidade de cuidados relacionados à biossegurança.

A ausência de ilustrações observadas em algumas bulas pode dificultar o entendimento da execução do teste, o que pode comprometer a qualidade do resultado e conseqüentemente, trazer riscos ao próprio paciente.

Informações referentes ao período da janela imunológica deveria estar presente em todas as instruções de uso. Lamentavelmente, algumas empresas omitiram essa informação. Caso o teste seja executado em período inadequado, ou seja, logo no início dos sintomas ou muito tempo depois, o resultado de um indivíduo infectado, por exemplo, pode ser falso negativo.

Avaliando os testes rápidos de antígenos, presume-se que eles possuem um bom desempenho em amostras com alta carga viral, tendo valores de Ct < 25 ou > 106 cópias de vírus genômicos/mL que, geralmente, manifestam-se nas fases sintomáticas iniciais, que ocorrem nos primeiros 5 a 7 dias da doença. No caso de 5 a 7 dias após o início dos sintomas, as amostras dos indivíduos tendem a possuir cargas virais mais baixas e potencialmente menos detectáveis, elevando assim a probabilidade de resultados falsos negativos (PAVIA; PLUMMER, 2021). Tais achados reforçam a importância da informação referente a janela imunológica presente nas instruções de uso dos kits, pois corrobora com a assertividade referente ao tempo correto de execução do teste.

Para Marinho et al. (2017), diante da heterogeneidade das informações contidas nas instruções de uso dos TLRs e da ausência de importantes informações clínicas e técnicas, é recomendado a criação de legislações voltadas ao controle de qualidade ou que haja uma maior vigilância dos órgãos de controle para padronização dos testes.

Segundo Mata (2019), estudos demonstram que aproximadamente 70% das decisões diagnósticas clínicas dependem da precisão e exatidão dos testes laboratoriais. Em um estudo realizado por Adati et al. (2021), acerca do monitoramento pós-mercado dos testes rápidos para Covid-19, os autores avaliaram 178 testes rápidos e, desses, apenas 101 apresentaram resultados satisfatórios em relação aos parâmetros de sensibilidade e especificidade quando comparados à especificação declarada nas bulas dos produtos.

A Associação Brasileira de Medicina Diagnóstica (ABRAMED), a Câmara Brasileira de Diagnóstico Laboratorial (CBDL), a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC) e a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) uniram-se e criaram o Programa de Avaliação de Kits de Diagnóstico para SARS-CoV-2. O objetivo do programa foi garantir a segurança da população no que tange à confiabilidade de testes específicos de Covid-19 disponíveis no mercado nacional. O programa utilizou a estrutura de grandes laboratórios com atendimento hospitalar para promover a avaliação de kits de diagnóstico para SARS-CoV-2 (CBDL, s/d).

O programa de Avaliação de Kits de Diagnóstico para SARS-CoV-2 visa, principalmente, dar referência aos mercados públicos e privado em termos de performance dos kits registrados juntos à ANVISA. Os dados gerados por meio do programa servirão de embasamento para um estudo internacional promovido pelo International Diagnostic Centre (IDC) da London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) e Aliança Latinoamericana para o Desenvolvimento do Diagnóstico in Vitro (ALADDIV), em cooperação com a União Europeia e OMS. Sobre a importância de o mundo estar preparado para lidar com pandemias, seja do ponto de vista regulatório ou de acesso, dentre outros. Dessa forma, o programa confirma, ainda mais, a relevância da presença das informações nas bulas dos TLR, conforme é referido no presente estudo.

A SBPC/ML (2020) reforça que todos os testes imunológicos contribuem para o diagnóstico e auxiliam no monitoramento epidemiológico do SARS-CoV-2. Contudo, a falta de informações relevantes na bula dos TRL coopera para que os testes sejam realizados de forma errônea, além de propiciar a ocorrência de resultados não fidedignos.

Segundo a RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, a ANVISA pode cancelar o registro de um produto médico nos casos de:

- a) for comprovada a falsidade de informação prestada em qualquer um dos documentos a que se refere o item 5 da Parte 3 deste regulamento, ou for cancelado algum daqueles documentos pela ANVISA;

b) for comprovada pela ANVISA de que o produto ou processo de fabricação pode apresentar risco à saúde do consumidor, paciente, operador ou terceiros envolvidos (RDC N° 185/2001, grifos do autor).

O registro do produto médico na ANVISA é obrigatório para que os testes sejam comercializados, mas não necessariamente atestam a sua eficiência. Dessa forma, é possível compreender a relevância do presente estudo, visto que fornece uma análise acerca das informações contidas nas instruções de uso dos TLR para pesquisa de antígenos para a detecção da Covid-19 aprovados pela referida agência reguladora. Com isso, observa-se que não foi satisfatório, em parte das bulas avaliadas, as informações constantes acerca do uso adequado dos TLR.

Salienta-se que, em vários casos, a mesma empresa fabricante possui vários produtos com a mesma finalidade, com números de registros diferentes na ANVISA. Ou seja, a mesma empresa pode ter mais de um TLR de antígeno para detecção do SARS-CoV-2, mas com números de registros distintos na ANVISA. Isso pode ocorrer devido ao fato de as empresas utilizarem matriz biológica distinta em cada kit fabricado, pois os produtos com amostras biológicas distintas devem ser regularizados de forma independente e, portanto, terão número de registros diferentes. Isso explica o fato da análise de 108 bulas dos TLRs de antígeno autorizados pela agência reguladora brasileira corresponderem a apenas 45 fabricantes diferentes.

Foi possível evidenciar a forte participação da China, Coreia do Sul e Brasil na fabricação dos TLR de antígeno para detecção do SARS-CoV-2. Segundo uma pesquisa realizada acerca do monitoramento pós mercado dos testes rápidos para Covid-19, a maior parte dos testes rápidos avaliados foram provenientes da China (74,1%) e 25,9%, do Brasil, da Alemanha, da Coreia do Sul, do Canadá, dos EUA, da Cingapura, da Irlanda e da Suíça (Adati et al., 2021).

A China possui 17 empresas fabricantes de TLRs, totalizando 57 testes rápidos de antígenos no mercado brasileiro. A Coreia do Sul possui sete fabricantes com a somatória de 14 TRLs e o Brasil com 9 empresas, totalizando 16 TRLs disponíveis no mercado nacional.

Vale destacar que, no mercado diagnóstico do Brasil, a representatividade tem sido mais expressiva, reafirmando o atual parque industrial no país, o que evidencia a importância da produção e difusão de produtos nacionais para todo o mundo.

Os TLR, por sua aplicabilidade, simplicidade, baixo custo e abrangência, configuram uma ferramenta amplamente utilizada no diagnóstico da Covid-19. Entretanto, é necessário que a ANVISA controle a qualidade desses produtos oferecidos no mercado nacional.

Dos resultados obtidos no presente estudo, foi evidente a necessidade do constante monitoramento dos produtos para diagnóstico da Covid-19, com o intuito de assegurar a qualidade dos produtos comercializados no país, tendo em vista que se trata de um dos pilares das ações do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, além de contribuir para a saúde pública do Brasil durante o enfrentamento de uma pandemia.

### 6.3 Análise de concordância e desempenho analítico do TLR para antígeno SARS-CoV-2 em relação ao teste RT-PCR

A disseminação do Coronavírus pelo mundo evidenciou a importância da testagem para confirmação diagnóstica e medidas de isolamento dos casos confirmados. Desta maneira, os testes laboratoriais juntamente com os testes rápidos foram amplamente divulgados e ofertados no Brasil e no mundo. Apesar do teste molecular por RT-PCR ser a indicação prioritária para o diagnóstico de Covid-19, essa técnica requer laboratórios certificados, equipamentos de alto custo e equipe técnica treinada. Outro fator impactante é que 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).

É possível evidenciar que mesmo os testes moleculares serem concluídos entre 12 e 48 horas após a coleta, há grandes dificuldades em algumas regiões que levam a espaços de tempo de resultados entre cinco a dez dias, tornando-os completamente nulos para prevenir a transmissão e juntamente com o seu alto custo muitas das vezes impedem a realização do exame de forma mais acessível à toda população (DOURADO et al., 2021).

No entanto, o desenvolvimento e a distribuição de ferramentas de rastreamento e vigilância mais simples e menos onerosa como os testes rápidos para detecção de antígeno SARS-CoV-2, que não necessitam de aparelhos sofisticados nem profissionais de elevada qualificação técnica, permite limitar de forma eficaz a disseminação da Covid-19 sendo assim fundamental à saúde pública (MINA; ANDERSEN, 2021).

Apesar de não encontrados na bibliografia pesquisada, estudos que comparem os testes rápidos de antígeno para SARS-CoV-2 ao teste molecular por RT-PCR, na identificação de casos de Covid-19 em condições similares as aqui avaliadas, o presente estudo buscou avaliar

detalhadamente o grau de concordância entre os resultados de pacientes que realizaram a dupla testagem entre os testes rápidos para detecção de antígeno e o teste molecular por RT-PCR em amostras distintas e em diferentes tempos de coleta

Os dois kits de testes rápidos utilizados no laboratório durante a pandemia demonstraram a sua confiabilidade como ferramentas de diagnóstico para ajudar no controle da pandemia de SARS-CoV-2. Segundo um estudo publicado em 2021 no *Journal of MEDICAL VIROLOGY*, o qual, avaliou o desempenho diagnóstico do kit da SD-Biosensor Ag-RDTs destacou a boa performance do kit em questão apresentando especificidade de 97,3% e sensibilidade geral de 66,5%. A sensibilidade foi maior para amostras com cargas virais elevadas, chegando a 100,0% para amostras com  $Ct < 20$ . Para amostras com  $Ct = 20-25$ , a sensibilidade foi de 95,3% (GARCIA et al., 2021).

No tocante ao Kit da Siemens, um estudo publicado em 2022 comparou quatorze testes rápidos de antígeno no local de atendimento para SARS-CoV-2 para uso e sensibilidade, dentre os quatorze testes avaliados para análise dos resultados foram considerados tanto o limiar do ciclo ( $Ct$ ) quanto a carga viral ( $CV$ ) sendo estabelecidos três subgrupos em cada caso:  $Ct \leq 22$ ;  $23 \leq Ct \leq 29$ ; e  $Ct \geq 30$  e  $\log CV \geq 5$ ;  $4 \leq \log CV \leq 5$  e  $\log CV < 4$ . Para a carga viral normalizada, expressa em escala logarítmica, o estudo apontou uma sensibilidade média total do kit da Siemens de 57,72%. Quando consideradas as três diferentes bandas de  $CV$ , a sensibilidade foi de 77,60% quando  $CV \log \geq 5$ ; 31,70% para  $4 \leq \log de CV \leq 5$ ; e 25,38% em  $\log \leq 4$ . Com relação a sensibilidade por limiar de ciclo ( $Ct$ ) total o kit da Siemens teve a sensibilidade média total de 53,84% enquanto esse valor foi de 100% quando  $Ct \leq 22$ ; 81,25% para  $23 \leq Ct \leq 29$ ; e 12,66% quando  $Ct \geq 30$  e a especificidade foi sempre de 100%.

Embora o kit ECO F Covid-19 Ag tenha sido o teste mais utilizado, nossos resultados mostram que os ambos os kits utilizados no laboratório são confiáveis para diagnosticar a infecção por SARS-CoV-2, pois segundo a literatura atenderam às recomendações gerais para o uso desses testes recomendadas pela OMS (MARTÍNEZ et al., 2022).

No presente trabalho, os resultados demonstraram que o TLR de antígeno para diagnóstico da Covid-19 possuem capacidade adequada para detectarem casos verdadeiros de COVID-19 e melhor capacidade para detectar os indivíduos que não possuem a doença, uma vez que a especificidade do teste rápido de antígeno vem sendo consistentemente relatada na literatura como alta.

Como seria de esperar, identificamos que as concordâncias entre os resultados de ambos os testes diminuam consideravelmente em intervalos de coletas maiores entre o teste rápido de

antígeno e o teste molecular. Tais resultados vão de encontro a outros achados em estudos de desempenho com testes imunocromatográficos, sinalizando que há maior especificidade em relação à sensibilidade, ou seja, melhor precisão na detecção dos verdadeiros casos de pacientes que realmente não possuem a doença (SOUSA et al., 2022).

Corroborando para que fosse efetiva a avaliação dos resultados dos testes rápidos de antígeno para SARS-CoV-2 com o RT-PCR quando solicitado em paralelo, as análises estatísticas com kappa mostraram confiabilidade alta entre os resultados obtidos com o método comparativo.

Em um estudo de revisão bibliográfica exploratória realizado, foi verificado que 100% dos estudos analisados a variável ligada aos fatores do paciente, como, tempo desde o início da doença, sintomas e estado imunológico do paciente, são variáveis marcantes, as quais afetam o desempenho dos testes rápidos para detecção de antígeno SARS-CoV-2.

A OPAS (2020) alertou que os TLR para detecção de antígenos no diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 apresentaram melhor desempenho nos estágios iniciais da fase aguda da doença, onde a replicação viral é maior, na qual os testes rápidos para detecção de antígenos devem ser priorizados para pacientes sintomáticos sucedidos até 10 dias a partir do surgimento dos sintomas, entretanto é recomendado 5 a 7 dias. Ainda segundo OPAS (2020) após 7 dias do início dos primeiros sintomas os testes rápidos de antígenos tiveram uma propensão maior a resultados falso-negativos em função da diminuição da carga viral.

A OMS, conforme suas diretrizes, preconiza um percentual mínimo de 80% de sensibilidade e 97% de especificidade para testes rápidos de detecção de antígenos, para identificar pacientes com Covid-19, em comparação a um teste molecular (OMS, 2021).

Segundo uma revisão sistemática realizada por Dinnes et al., (2021), houve uma certa variedade na sensibilidade e especificidade do TLR de antígeno, mas em geral a sensibilidade nos primeiros sete dias de sintomas foi de 78,3%, sendo importante ressaltar que pacientes cujas amostras de menor ciclo de amplificação de material genético viral (CT) apresentaram maior sensibilidade no teste, principalmente em pacientes sintomáticos e majoritariamente nos dias iniciais dos sintomas, pois esses pacientes tendem a ter uma carga viral maior.

Abusrewil et al. (2021) avaliaram a performance de testes rápidos de antígenos de diferentes fabricantes, realizando o teste desde o início dos sintomas, e demonstraram excelente desempenho com sensibilidade acima de 90% e especificidade de 100% para amostras com carga viral alta, que em geral correspondem a amostras colhidas nos primeiros seis dias de sintomas.

Uma pesquisa realizada em nove casos de pacientes hospitalizados, descobertos em 27 de janeiro de 2020, em Munique na Alemanha, avaliou os cursos da carga viral por RT-PCR em amostras biológicas, como: swab combinado de orofaringe e nasofaríngeos, escarro, fezes, sangue e urina, demonstrando que o RT-PCR identifica o RNA viral do SARS-CoV-2, a partir da coleta de secreções da nasofaringe, devendo ser empregado entre o terceiro e o sétimo dia de sintomas, para garantir maior precisão do método e redução de resultados falso-negativos (LIMA et al., 2021).

Sousa et al. (2022) realizaram uma revisão bibliográfica exploratória e descritiva, acerca da avaliação do desempenho dos testes imunocromatográficos para detecção de antígenos SARS-CoV-2, na qual observaram a variação de sensibilidade entre 24,3% e 100% dentre os estudos dos autores amostrados na pesquisa. Em contrapartida, a especificidade apresentou menor variação, 86% a 100% dos autores incluídos na revisão, nos casos em que os testes realizados em seus estudos não alcançaram o percentual mínimo de sensibilidade preconizado pela OMS, trivialmente atribuíram ao fato de que no conjunto de amostras analisadas, o número de amostras com carga viral alta foi menor do que amostras com carga viral baixa, ocasionando diminuição da sensibilidade do teste.

Apesar das limitações apontadas no presente estudo em relação ao grau de concordância moderado de resultados apresentados de pacientes que realizaram o teste rápido de antígeno e RT-PCR no período de 48 e 72 horas, há indícios que o teste em questão possui alta performance quanto a detecção de antígeno do SARS-CoV-2 e atende aos requisitos de desempenho impostos pelos órgãos sanitários de saúde.

É importante destacar que os testes rápidos de antígeno apresentam variabilidade de sensibilidade e especificidade, a depender do fabricante. Embora o teste rápido-antígeno apresente várias vantagens, como a facilidade na realização do teste, resultados mais rápidos que RT-PCR, menor custo e a não exigência de equipamentos ou habilidades especiais, na comparação com as técnicas moleculares, é importante ressaltarmos que o teste rápido de antígeno deve ser utilizado sempre como uma tecnologia aditiva e não substitutiva frente ao diagnóstico da Covid-19.

Além disso, a revisão evidenciou que os relatos dos autores, referente a baixa sensibilidade em seus estudos foram, em sua maioria, devido a amostras obtidas de pacientes assintomáticos e/ou fora do período médio indicado para realização do teste rápido de antígeno. É importante avaliar o uso de testes rápidos de antígeno para detecção do SARS-CoV-2 considerando suas vantagens e desvantagens. Ademais, os testes rápidos a serem utilizados

como estratégia, precisam ser submetidos a validações clínicas independentes, visto que o fabricante pode não ter incluído amostras clínicas de forma apropriada na avaliação de performance do ensaio (JÄÄSKELÄINEN et al., 2021).

#### 6.4 Limitações

O presente estudo apresentou algumas limitações, a saber:

- Nem todos os kits que foram aprovados pela ANVISA e FDA foram incluídos no presente trabalho, pois houve casos onde não foram disponibilizadas as instruções de uso para consulta pública.
- Na avaliação do grau de concordância entre TLR e RT-PCR para os SARS-CoV-2, a falta de informes clínicos ou acesso ao questionário respondido pelo paciente no momento da coleta, poderia contribuir com outras informações e análises o estudo. Tais questionários, por exemplo, continham perguntas relacionadas ao intervalo de dias do início dos sintomas no ato da coleta, se teve contato com pessoas infectadas pelo Covid-19 e se foi vacinado e quantas doses. Tais respostas seriam importantes para a condução de análises mais robustas, principalmente no que se refere ao desempenho do teste rápido nos intervalos de tempo analisados no presente estudo.
- Na análise de concordância entre TLR e RT-PCR, foram agrupados os resultados de TLR oriundos de dois kits distintos. Foram utilizadas duas marcas devido à falta de insumos pela alta demanda por testes laboratoriais para o diagnóstico de Covid-19. E pelo sistema de extração de dados, não foi possível separar os resultados pela marca do teste realizado.
- A pesquisa foi desenvolvida no decorrer da pandemia, cujo tempo, disponibilidade e acesso ao banco de dados foram naturalmente mais restritos.

#### 6.5 Perspectivas futuras

- Continuidade da nossa linha de pesquisa que visa avaliar a qualidade de informações nas instruções de uso de outros TLR para diferentes doenças, principalmente as infecciosas.

## 7 CONCLUSÕES

Houve elevação na quantidade de testagem do antígeno SARS-CoV-2 pelos TLR ao longo da pandemia, em todas as faixas etárias e ambos os sexos. O aumento de positividade no início de 2022 coincidiu com surgimento de variantes de maior transmissibilidade e de menor letalidade, como a Ômicron.

A maioria das instruções de uso dos kits de TLR apresentaram informações de fácil compreensão relacionadas principalmente aos procedimentos de execução do teste, princípio do método, acurácia e temperatura do armazenamento. Por outro lado, muitas marcas omitiram importantes informações sobre a composição da fase sólida, antígenos detectáveis e reações cruzadas, por exemplo. No geral, as bulas dos kits aprovados pela ANVISA e pelo FDA atenderam mais de 80% dos requisitos avaliados, com maior destaque para os kits aprovados no território americano.

O grau de concordância dos testes rápidos com o RT-PCR foi excelente quando realizados no mesmo dia e bom após intervalo de 24h.

No geral, os resultados do presente trabalho reforçaram o protagonismo dos TLR de antígeno durante a pandemia da Covid-19, com satisfatório desempenho se comparado ao método molecular, considerado padrão ouro. No entanto, é fundamental a padronização e fiscalização das informações a serem apresentadas nas instruções de uso dos TLR para aprovação das agências reguladoras, haja vista que se seus resultados são operadores dependente, ou seja, necessitam de treinamento, compreensão e execução conforme as instruções dos fabricantes, cujas falhas podem ocasionar erros de leitura e riscos à saúde da população.

## REFERÊNCIAS

- ABUSREWIL, Z. et al. Desempenho da escala de tempo do teste rápido de antígeno para SARS-CoV-2: avaliação de 10 ensaios rápidos de antígeno. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 12, p. 6512-6518, 2021.
- ADATI, M. C. et al. Monitoramento pós-mercado dos testes rápidos para Covid-19: enfrentamento da pandemia. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 9, n. 3, p. 92-101, 2021.
- AZZAL, A. Tecnologias de diagnóstico molecular para Covid-19: Limitações e desafios. **Revista de Pesquisa Avançada**, v. 26, n. 9, p. 149-159, 2020.
- AZKUR, A. K. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 75, n. 7, p. 1564-1581, 2020.
- BASTIANELLO, H. C. et al. Diferenças do coronavírus entre espécies. **Anais Congrega MIC**, v. 16, p. 157-161, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância genômica do SARS-CoV-2: uma abordagem epidemiológica e laboratorial**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/comunicacao/guia-de-vigilancia-genomica-do-sars-cov-2-uma-abordagem-epidemiologica-e-laboratorial/@@download/file>. Acesso em: 10 de set. de 2023.
- CEVIK, M. et al. Dinâmica da carga viral de SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV, duração da eliminação viral e infecciosidade: uma revisão sistemática e meta-análise. **O micróbio da lanceta**, v. 2, n. 1, p. e13-e22, 2021.
- CODAGNONE, F.; SPALENZA, E. O laboratório clínico na pandemia Covid-19. **Arquivos Brasileiros de Medicina Naval**, v. 81, n. 1, p. 9-9, 2020.
- D'ELIA, P. F. **Análise de risco das instruções de uso de testes rápidos imunocromatográficos para diagnóstico in vitro da sífilis**. 2018. 83 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.
- DHAMA, K. et al. Update on COVID-19, 10-2020. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 4, p. 1-48, 2020.
- DIAS, V. M. C. et al. Testes sorológicos para Covid-19: Interpretação e aplicações práticas. **Journal of Infection Control**, v. 9, n. 2, p. 1-41, 2020.
- DINNES, J. et al. Rapid, Point-of-Care Antigen and Molecular-Based Tests for Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, n. 8, p. 13705, 2021.

DOURADO, P. et al. **Covid-19 - Testes de Antígeno**. 2021. Disponível em: <https://www.saude.go.gov.br/files//conecta-sus/produtos-tecnicos/2021/COVID-19%20-%20Testes%20de%20Ant%C3%ADgeno.pdf>. Acesso em: 16 mai. 2023.

DUTRA, L. C. et al. Avaliação da epidemiologia e da motivação para realização do teste rápido de antígeno durante a pandemia da Covid-19. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 4, n. 3, p. 25-36, 2022.

FIOCRUZ. **Monitora Covid-19 avalia cobertura dos testes em massa no controle da epidemia no Brasil**. 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/monitoracovid-19-avalia-cobertura-dos-testes-em-massa-no-controle-da-epidemia-no-brasil>. Acesso em: 25 mai. 2023.

FLORES, J. G. et al. A importância da inovação nos serviços de saúde privados no combate ao Covid-19: estudo de caso em laboratórios do Rio de Janeiro. **Refas-Revista Fatec Zona Sul**, v. 7, n. 4, p. 1-24, 2021.

FLORIANO, I. et al. **Acurácia do teste de reação em cadeia por polimerase (PCR), no diagnóstico da síndrome respiratória aguda por coronavírus: Revisão sistemática e meta-análise**. 2020. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/04/RT-PCR-NA-INFEC%C3%87%C3%83O-POR-COVID-19-FINAL-14.07.2020.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2023.

GARCÍA-FIÑANA, M. et al. Performance of the Innova SARS-CoV-2 antigen rapid lateral flow test in the Liverpool asymptomatic testing pilot: population based cohort study. **BMJ**, v. 1637, p. 374, 2021.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020.

JAPOLLA, G. et al. Teste imunocromatográfico de fluxo lateral: uma ferramenta rápida de diagnóstico. **Enciclopédia Biosfera**, v. 11, n. 22, p. 2635-2649, 2015.

JÄÄSKELÄINEN, A. E. et al. Evaluation of three rapid lateral flow antigen detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 137, p. 104785, 2021.

KEVADIYA, B. D. et al. Diagnóstico para infecções por SARS-CoV-2. **Materiais da natureza**, v. 20, n. 5, p. 593-605, 2021.

LABTEST. **Teste rápido Covid-19 Ag**. 2021. Disponível em: <https://labtest.com.br/blog/teste-rapido-covid-19-ag/>. Acesso em: 02 jun. 2023.

LI, Q. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020.

LIMA, F. E. T. et al. Intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e a realização do exame para Covid-19 nas capitais brasileiras, agosto de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. 1, p. e2020788, 2020.

LIPPI, G. et al. Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 58, n. 9, p. 1415-1422, 2020.

MARINHO, F. L. et al. **Avaliação de oito testes rápidos para a detecção da infecção pelo vírus HIV quanto ao desempenho analítico e a qualidade das informações contidas nas instruções de uso**. 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/31876>. Acesso em: 16 mai. 2023.

MARTÍNEZ, J. et al. An analysis of the blockchain and COVID-19 research landscape using a bibliometric study. **Sustainable Technology and Entrepreneurship**, v. 1, n. 1, 2022.

MASON, R. J. Patogênese do Covid-19 do ponto de vista da biologia celular. **European Respiratory Journal**, v. 4, 2020.

MEDEIROS, E. D. et al. Psychometric properties of the fear of COVID-19 scale in Brazil – a reply to Lin et al. (2022) comments. **Current Psychology**, v. 42, p. 019006-19008, 2023.

MINA, M. J.; ANDERSEN, K. G. COVID-19 testing: One size does not fit all. **Science**, v. 371, n. 6525, p. 126-127, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19**. Brasília, DF. Coronavírus Covid-19. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico Nº 146 e Nº 147 - Boletim COE Coronavírus**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-146-boletim-coe-coronavirus/view>. Acesso em: 02 set. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Nota técnica Nº 213/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS**. Brasília (DF): Ministério da Saúde. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-213->. Acesso em: 27 out. 2023.

MOURA, E. C. et al. Covid-19: evolução temporal e imunização nas três ondas epidemiológicas, Brasil, 2020–2022. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, n. 105, p. 1-11, 2022.

OLIVEIRA, C. F. O. et al. Metodologia para testes rápidos ou laboratórios remotos de Covid-19. **Revista da Semana Acadêmica do Curso de Medicina da UFFS-Campus Chapecó**, v. 4, n. 4, 2021.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde (OMS). 2020. **Detecção de antígenos no diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 usando imunoensaio**. OPAS: 2020. Disponível em: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53127/OPASWBRAPHECOVID-1920164\\_por.pdf?sequence=1](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53127/OPASWBRAPHECOVID-1920164_por.pdf?sequence=1). Acesso em: 16 jun. 2023.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. 2021. Folha informativa sobre COVID-19: Histórico da pandemia de COVID-19. <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Disponível em:

[https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53127/OPASFolha%20informativa%20sobre%20COVID-19:%20Hist%C3%B3rico%20da%20pandemia%20de%20COVID-19.%20https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19WBRAPHECOVID-1920164\\_por.pdf?sequence=1](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53127/OPASFolha%20informativa%20sobre%20COVID-19:%20Hist%C3%B3rico%20da%20pandemia%20de%20COVID-19.%20https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19WBRAPHECOVID-1920164_por.pdf?sequence=1). Acesso em: 16 jun. 2023.

PAVIA, C. S.; PLUMMER, M. M. The evolution of rapid antigen detection systems and their application for Covid-19 and other serious respiratory infectious diseases. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 54, n. 5, p. 776-786, 2021.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. **Manual para o diagnóstico da covid-19**. 2022. Disponível em: [https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/2023/01/05-01-Manual\\_para\\_o\\_Diagn%C3%B3stico\\_da\\_covid-19-vers%C3%A3o\\_7\\_-\\_final.pdf](https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/2023/01/05-01-Manual_para_o_Diagn%C3%B3stico_da_covid-19-vers%C3%A3o_7_-_final.pdf). Acesso em: 02 set. 2023.

SHEREEN, M. A. et al. Infecção por Covid-19: Emergência, transmissão e características dos coronavírus humanos. **Revista de Pesquisa Avançada**, v. 24, p. 91-98, 2020.

SOUSA, O. S.; COSTA, J. F.; VASCONCELOS BRITO, M. Avaliação do desempenho de testes imunocromatográficos para detecção de antígenos SARS-CoV-2: uma revisão da literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 11, n. 11, p. e109111132301-e109111132301, 2022.

TAY, M. Z. et al. A trindade da Covid-19: imunidade, inflamação e intervenção. **Nature Reviews Immunologia**, v. 6, p. 363-374, 2020.

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, p. 1-4, 2020.

VEROTTI, M. P. et al. Testes diagnósticos para COVID-19 registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária: sensibilidade e especificidade reportadas pelos fabricantes. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 31, p. 217-229, 2020. Supl. 1.

VIEIRA, L. M. F.; EMERY, E.; ANDRIOLO, A. Covid-19 - Diagnóstico Laboratorial para Clínicos. **In SciELO Preprints**, p. 1-19, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Coronavirus (Covid-19) Dashboard**. 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 27 out. 2023.

XAVIER, A. R. et al. Covid-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, p. 1-9, 2021.

WANG, H. et al. SARS-CoV-2 Proteome Microarray for Mapping COVID-19 Antibody Interactions at Amino Acid Resolution. **ACS Central Science**, v. 6, n. 12, p. 2238-2249, 2020.

WU J-L. et al. Four point-of-care lateral flow immunoassays for diagnosis of Covid-19 and for assessing dynamics of antibody responses to Sars-CoV-2. **The Journal of Infection**, v. 81, n. 3, p. 435-442, 2020.

## ANEXO - APROVAÇÃO DO COEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Teste rápido de detecção de antígeno do Coronavírus (SARS-CoV-2): Qualidade das informações da bula, desempenho analítico, vantagens e desvantagens, variação de custo e revisão da literatura.

**Pesquisador:** Leonardo de Souza Vasconcellos

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 65371322.4.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.868.654

#### Apresentação do Projeto:

**Apresentação do projeto:** Teste rápido de detecção de antígeno do Coronavírus (SARS-CoV-2): Qualidade das informações da bula, desempenho analítico, vantagens e desvantagens, variação de custo e revisão da literatura.

**Desenho do estudo:** Trata-se de um estudo observacional, analítico e descritivo, onde serão avaliadas as informações contidas nas bulas de testes laboratoriais remotos (TLR) para detecção da COVID-19 aprovados pelas agências reguladoras ANVISA e FDA. O projeto propõe analisar e comparar a qualidade das seguintes informações das bulas de TLR: o princípio do método, antígenos detectáveis, fase sólida utilizada, acurácia (sensibilidade e especificidade), interferentes analíticos e pré-analíticos e outras e comparar os resultados do TLR de antígeno para SARS-CoV-2 com o método padrão ouro (RT-PCR) quando solicitado em paralelo, tendo como referência confrontante os resultados com base nos resultados de produção do Laboratório Hermes Pardini.

**Hipótese:** Acredita-se que nem todos os kits recebidos para aprovação emergencial apresentam informações adequadas para sua utilização.

**Crítérios de inclusão e exclusão:**

**Crítérios de inclusão** 1-Análise de instruções de uso dos TLR: Serão incluídas todas as bulas de TLR aprovados pela ANVISA e FDA para pesquisa de antígenos; 2-Comparação de resultados entre TLR e RT-PCR para SARS-CoV-2 dosados simultaneamente em laboratório de apoio: resultados de

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.868.654

exames dosados em paralelo, colhidos no mesmo dia, no banco de dados do Laboratório (SIL).

**Critérios de exclusão:** 1-Análise de instruções de uso dos TLR: Serão excluídos da análise os kits que não foram encontradas as instruções de uso do fabricante, no site da ANVISA, FDA e do próprio fabricante. Caso ocorra dificuldade na obtenção das bulas, será feito cálculo amostral para definição do quantitativo de bulas de cada órgão regulatório; 2-Comparação de resultados entre TLR e RT-PCR para SARS-CoV-2 dosados simultaneamente em laboratório de apoio: serão excluídos resultados de exames colhidos em dias distintos, bem como os resultados inválidos que necessitaram de coleta.

**Amostragem:** 1000

**Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional, analítico e descritivo, onde serão avaliadas as informações contidas nas bulas de TLR antígeno para detecção da COVID-19 aprovados pelas agências reguladoras ANVISA, FDA e MRHA. Serão avaliadas as bulas disponíveis em meio eletrônico obtidas por meio de consultas aos sites das empresas fabricantes e/ou distribuidores, da ANVISA, do FDA e da MRHA. Serão analisados a presença ou ausência da informação, bem como a clareza (grau de compreensão) das mesmas. Todas as bulas serão avaliadas por três profissionais de laboratório, com ampla experiência em imunossorologia e controle da qualidade, de forma independente. Os resultados serão apresentados em tabelas e proporções. Os casos discordantes serão avaliados em conjunto. Os tópicos a serem avaliados foram descritos no resumo da introdução. Também serão comparados o quantitativo e as marcas dos TLR aprovados na ANVISA, FDA e MRHA na categoria pesquisa de antígenos. As especificações das vantagens e desvantagens dos testes, assim como a descrição do desempenho analítico dos TLR de cada fabricante, terá com fontes materiais de pesquisa casos descritos na literatura nos diferentes artigos de revisão publicados em consagradas plataformas para pesquisa de publicações científicas da área da saúde. A frequência de solicitações de TLR e a comparação de resultados dos TLR vs testes de biologia molecular serão oriundos de banco de dados do Sistema de Informação Laboratorial (SIL) Laboratório Hermes Pardini. As extrações dos dados de produção para avaliação da frequência das solicitações do teste rápido antigênico no país, serão realizadas no Laboratório Hermes Pardini, através do banco de dados da empresa por meio da ferramenta Power BI. análise de comparação dos resultados do TLR de antígeno para SARS-CoV- 2 com o método padrão ouro (RT-PCR), também serão realizados baseado nos resultados de produção que irão ser extraídos através do banco de dados do laboratório por meio da ferramenta BI. A Listagem da variação média do valor do teste rápido praticado no mercado nacional será demonstrado por meio de pesquisa de preço com os principais laboratórios e redes de farmácia do país, em forma de

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.868.654

consultas em meios eletrônicos obtidos através dos sites das empresas. Em casos específicos que não seja possível acessar o valor por consultas eletrônicas, a pesquisa de mercado será realizada via telefone. Os resultados serão apresentados em tabelas realizando comparações dos preços praticados desde o início da pandemia até o momento. Análise Estatística: os dados serão armazenados no programa Microsoft Office Excel®, versão 11.0, para análise estatística descritiva e processados por meio do programa estatístico PASW (Predictive Analytics Software for Windows), versão 17.0. Resultados descritivos serão apresentados com frequência, número e proporções.

**Desfecho Primário:** Analisar e comparar a qualidade das informações importantes a serem relatadas nas bulas dos TLR, como o princípio do método, antígenos detectáveis, fase sólida utilizada, acurácia (sensibilidade e especificidade), interferentes analíticos e pré-analíticos e outras. Estima-se que mais de 80% das instruções de uso apresentem informações completas.

**Desfecho Secundário:**

Comparar os resultados do TLR de antígeno para SARS-CoV-2 com o método padrão ouro (RT-PCR) quando solicitado em paralelo, tendo como referência confrontante os resultados com base nos resultados de produção de um grande laboratório de apoio de MG. Estima-se boa correlação entre os testes (acima de 0,80).

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivos:** Descrever as principais características dos testes rápidos de antígeno para detecção da COVID-19 que foram aprovados pela ANVISA com base em informações da literatura e da rotina assistencial de um grande laboratório de apoio. - 1- Analisar e comparar a qualidade das informações importantes a serem relatadas nas bulas dos TLR, como o princípio do método, antígenos detectáveis, fase sólida utilizada, acurácia (sensibilidade e especificidade), interferentes analíticos e pré-analíticos e outras. 2- Analisar e comparar o quantitativo e as marcas dos TLR aprovados pela ANVISA e FDA, para pesquisa de antígenos. 3 - Especificar as vantagens e desvantagens da utilização dos testes rápidos para a pesquisa de antígeno do novo coronavírus listadas na literatura e juntamente mensurar a frequência das solicitações desses testes, com base nos dados de produção em um laboratório de apoio nacional. 4- Descrever o desempenho analítico dos TLR para pesquisa de antígeno do SARS-CoV-2 de cada fabricante com base na revisão da literatura. 5- Listar a variação média do valor (preço em reais e em dólares), ofertado nos principais laboratórios e farmácias de Minas Gerais, desde os primeiros testes ofertados até a presente data. 6- Comparar os resultados do TLR de antígeno para SARS-CoV-2 com o método padrão ouro (RT-PCR) quando solicitado em paralelo, tendo como referência confrontante os resultados com base

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.868.654

nos resultados de produção de um grande laboratório de apoio.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos:**

O presente trabalho, por ser retrospectivo e observacional, não irá recrutar pacientes ou voluntários. Os dados serão oriundos de banco de dados da internet (site da ANVISA e Fabricantes de TLR) e do SIL do laboratório. Portanto, não há previsão de riscos para pacientes e/ou pesquisadores. Benefícios:

Levando em conta a importância da realização do teste do SARS-CoV-2, conforme disciplinado pela Organização Mundial da Saúde, e a consolidação do teste rápido de detecção de antígeno do Coronavírus (SARS-CoV-2) no país, bem como a quantidade de kits comerciais desses TLR disponíveis no mercado brasileiro e aprovados pela ANVISA para uso emergencial, torna-se relevante e imprescindível a análise da qualidade das informações contidas nas instruções de uso fornecidas nesses dispositivos, conforme as especificações dos fabricantes, como também apurar as vantagens e desvantagens desses testes, seu desempenho analítico e o seu custo benéfico ao longo dos dois anos de pandemia. Sabe-se ainda que, sobre a ótica científica muito pouco ainda fora explorado no tocante a qualidade e a eficácia das informações contidas nas instruções de uso de TLR para detecção de antígeno do SARS-CoV-2, tal qual a abordagem sobre os diversos impactos e aspectos técnicos desses testes. O que corrobora com a necessidade de mais estudos sobre o tema. Neste sentido, o presente trabalho se sustenta na proposta de municiar o meio acadêmico com um estudo robusto, no qual, coloca a prova a eficiência dos testes e das informações por seus fabricantes apontadas, assim como suas vantagens e de desvantagens, seu dinamismo dentre outras relevâncias. Sendo assim, a conclusão dessa pesquisa irá apontar parâmetros de eficiência dos testes disponíveis no mercado e o grau de confiança das informações contidas nas bulas dos produtos ofertados no mercado, trazendo solidez no campo da ciência no tocante aos tipos de testes atualmente existentes.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

##### **Comentários e Considerações:**

O projeto de pesquisa terá o Laboratório Hermes Pardini como instituição coparticipante e prevê a produção de uma dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da UFMG. O parecerista informa que em outubro de 2021 o referido projeto foi reprovado pela Câmara do Departamento de Propeidética Completar, sendo considerado

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.868.654

inadequado para dissertação de mestrado. Informa ainda, que diante da reprovação do projeto inicial, um novo projeto foi escrito. Na avaliação do novo projeto, o relator descreve três fatores que balizaram a aprovação do novo projeto: o fato da aluna já estar matriculada no Programa de Pós-Graduação, tendo percorrido quase seis meses de estudos; o fato de que mudanças significativas no projeto original implicariam na necessidade de reavaliação pelo PPG, o que geraria atraso e até mesmo impossibilidade de desenvolver o projeto de pesquisa em tempo hábil, enquanto mudanças que preservam a metodologia inicial não; o novo projeto, mesmo mantendo parte importante da metodologia do projeto original, foca em um exame clinicamente mais relevante e acrescenta um objetivo que permite aplicar na prática conceitos relacionados à avaliação de desempenho de testes diagnósticos. Destaca-se ainda que a identificação dos pacientes envolvidos não será revelada e os dados serão trabalhados no coletivo. Os membros do grupo de pesquisa assinaram o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) se responsabilizando pela integridade das informações e a garantia da confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas. Não há conflito de interesse entre os pesquisadores, o laboratório de apoio e as empresas de TLR par COVID-19. Os resultados serão publicados sejam favoráveis ou não. O projeto de pesquisa justifica que não há previsão de gastos financeiros uma vez que haverá apenas a consulta de dados oriundos na internet, de domínio público. Além disso, destaca que eventuais gastos serão custeados pelos próprios pesquisadores. O presente projeto viável, exequível e prevê a finalização no primeiro semestre de 2024.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Consideração sobre os termos:

Os seguintes termos estão adequados:

- 1) Folha de rosto (preenchida e assinada).
- 2) Aprovação da Pós-graduação em Patologia da UFMG
- 3) Acordo de parceria entre a UFMG e o Laboratório Hermes Pardini
- 4) Projeto completo
- 5) Termo de autorização para uso de dados/informações – TCUD assinado (Flávio Carvalho Perpétuo)
- 6) Termo de Compromisso do Pesquisador Responsável

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE**Telefone:** (31)3409-4592**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.868.654

#### Recomendações:

##### Recomendações:

No parecer da Câmara, o relator recomenda que o objetivo específico: "Listar a variação média do valor (preço em reais e em dólares), ofertado nos principais laboratórios e farmácias de Minas Gerais, desde os primeiros testes ofertados até a presente data" não seja incluído no projeto pelo seguinte motivo: "Além de estar dissociado do objetivo principal, tendo em base a inflação dos últimos meses e o grande número de farmácias e laboratórios do estado de Minas Gerais que realizam teste rápido para antígeno, temo pela exequibilidade e relevância desta informação. Ademais, a avaliação da literatura sobre o desempenho dos TLR para antígeno exigirá muita dedicação da aluna, tendo em vista o grande número de marcas disponíveis no mercado, e o fato de já terem transcorridos quase seis meses de dois anos necessários para a conclusão do mestrado. Portanto, a aluna deverá focar em menos objetivos específicos." Contudo, este objetivo permanece no projeto que está na Plataforma Brasil. Recomendo que sejam excluídos do projeto este objetivo e a metodologia relacionada a ele.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Na condição de se atender a recomendação solicitada, sou, S.M.J. favorável à aprovação do projeto.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

#### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2040787.pdf	22/11/2022 11:56:08		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto_Bulas.pdf	22/11/2022 11:54:53	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito
Outros	TermodeCompromisso.pdf	26/10/2022	Leonardo de Souza	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.868.654

Outros	TermodeCompromisso.pdf	19:31:44	Vasconcellos	Aceito
Parecer Anterior	SEI_UFMG_1486293_Parecer_camara_departamental_PRO.pdf	26/10/2022 19:30:16	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_CEP_UFMG_Bulas.pdf	26/10/2022 19:28:14	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito
Declaração de concordância	Contrato_Parceria_Anuencia_UFMG_Pardini.pdf	26/10/2022 19:28:03	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_COEP_Bulas.pdf	26/10/2022 19:26:54	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 30 de Janeiro de 2023

---

**Assinado por:**  
**Corinne Davis Rodrigues**  
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

## APÊNDICE

**Tabela A1** – Verificação da composição das bulas de 108 marcas de teste rápido para detecção de antígeno da infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) aprovadas na ANVISA

	Fabricante	Dados clínicos	Apresentação do kit	Princípio do Método	Antígenos detectáveis	Fase sólida utilizada	Interferentes analíticos e pré-analíticos	Limitações do teste	Acurácia	Temperatura de armazenamento	Natureza e volume da amostra	Forma de coleta e descarte das amostras	Procedimentos de execução	Tempo de leitura	Interpretação dos resultados	Ilustrações dos procedimentos de execução e interpretação	Dados do Fabricante e Importação	Referencias bibliográficas	Clareza/compreensão das informações	Idioma
1	INNOVITA (TANGSHAN) BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD - Brasil	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
2	Guangdong Longsee Biomedical Co., Ltd - China	X	√	√	X	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
3	Guangdong Longsee Biomedical Co., Ltd - China	X	√	√	X	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
4	Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd - China	√	√	√	X	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
5	Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd - China	X	X	√	X	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X

	Fabricante	Dados clínicos	Apresentação do kit	Princípio do Método	Antígenos detectáveis	Fase sólida utilizada	Interferentes analíticos e pré-analíticos	Limitações do teste	Acurácia	Temperatura de armazenamento	Natureza e volume da amostra	Forma de coleta e descarte das amostras	Procedimentos de execução	Tempo de leitura	Interpretação dos resultados	Ilustrações dos procedimentos de execução e interpretação	Dados do Fabricante e Importação	Referencias bibliográficas	Clareza/compreensão das informações	Idioma
6	Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd No. - China	√	X	√	X	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
7	Genrui Biotech Inc. - China	X	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X
8	Inlab Confiança Alamar Tecno Científica Ltda - Brasil	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
9	LumiQuick Diagnostics, INC - USA	√	√	√	√	X	X	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	√	√	X
10	Assut Europe SpA - Italia	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	X	√	X
11	Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda-USA	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
12	CTK Biotech, Inc - USA	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
13	Beijing Lepu Medical Technology Co., Ltd - China	√	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X
14	Beijing Lepu Medical Technology Co., Ltd - China	√	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X
15	Genrui Biotech Inc. - China	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	X	X



	Fabricante	Dados clínicos	Apresentação do kit	Princípio do Método	Antígenos detectáveis	Fase sólida utilizada	Interferentes analíticos e pré-analíticos	Limitações do teste	Acurácia	Temperatura de armazenamento	Natureza e volume da amostra	Forma de coleta e descarte das amostras	Procedimentos de execução	Tempo de leitura	Interpretação dos resultados	Ilustrações dos procedimentos de execução e interpretação	Dados do Fabricante e Importação	Referencias bibliográficas	Clareza/compreensão das informações	Idioma
27	ECO Diagnóstica LTDA. - Brasil	√	√	√	X	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
28	ECO Diagnóstica LTDA. - Brasil	√	√	√	X	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
29	ImmunoDiagnostics Limited - China	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X
30	ECO Diagnóstica LTDA. - Brasil	√	X	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
31	Assure Tech. (Hangzhou) Co., Ltd. - China	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
32	Assure Tech. (Hangzhou) Co., Ltd. - China	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
33	QINGDAO HIGHTOP BIOTECH CO, LTD. - China	X	√	√	X	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X
34	Humasis Co., Ltd - Korea	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
35	VIDA Biotecnologia LTDA	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
36	Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd - China	√	√	√	X	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
37	VIDA Biotecnologia LTDA	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
38	Core Technology Co., Ltd - China	√	√	√	X	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X





	Fabricante	Dados clínicos	Apresentação do kit	Princípio do Método	Antígenos detectáveis	Fase sólida utilizada	Interferentes analíticos e pré-analíticos	Limitações do teste	Acurácia	Temperatura de armazenamento	Natureza e volume da amostra	Forma de coleta e descarte das amostras	Procedimentos de execução	Tempo de leitura	Interpretação dos resultados	Ilustrações dos procedimentos de execução e interpretação	Dados do Fabricante e Importação	Referencias bibliográficas	Clareza/compreensão das informações	Idioma
60	Humasis Co., Ltd - Korea	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
61	CerTest BIOTEC S.L. Espanha	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
62	WAMA Diagnóstica - Brasil	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	√	X
63	ALFA SCIENTIFIC DESIGNS INC. - USA	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
64	ALFA SCIENTIFIC DESIGNS INC. - USA	√	√	√	X	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
65	ADVAGEN BIOTECH LTDA - Brasil	√	√	√	X	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
66	Changsha Sinocare Inc. - China	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
67	BEIJING LEPU MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD. - China (Ciclomed)	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X
68	Beijing Lepu Medical Technology Co., Ltd - China	√	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X
69	Beijing Lepu Medical Technology Co., Ltd - China	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X







	Fabricante	Dados clínicos	Apresentação do kit	Princípio do Método	Antígenos detectáveis	Fase sólida utilizada	Interferentes analíticos e pré-analíticos	Limitações do teste	Acurácia	Temperatura de armazenamento	Natureza e volume da amostra	Forma de coleta e descarte das amostras	Procedimentos de execução	Tempo de leitura	Interpretação dos resultados	Ilustrações dos procedimentos de execução e interpretação	Dados do Fabricante e Importação	Referencias bibliográficas	Clareza/compreensão das informações	Idioma
101	Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd. - China	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
102	Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd. - China	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
103	Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd. - China	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
104	Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd. - China	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
105	Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd. - China	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
106	Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd. - China	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
107	Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd. - China	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
108	Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd. - China	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

**Tabela A2** – Verificação da composição das bulas de 17 marcas de teste rápido para detecção de antígeno da infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) aprovadas no FDA

	Fabricante	Dados clínicos	Apresentação do kit	Princípio do Método	Antígenos detectáveis	Fase sólida utilizada	Interferentes analíticos e pré-analíticos	Limitações do teste	Acurácia	Temperatura de armazenamento	Natureza e volume da amostra	Forma de coleta e descarte das amostras	Procedimentos de execução	Tempo de leitura	Interpretação dos resultados	Ilustrações dos procedimentos de execução e interpretação	Dados do Fabricante e Importação	Referências bibliográficas	Clareza/compreensão das informações	Idioma
1	Oceanit Foundry LLC- USA	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	X
2	PHASE Diagnostics, Inc. 10527 Garden Grove Boulevard. Garden Grove, CA 92843 - USA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	X
3	Abbott Diagnostics Scarborough, Inc. - USA	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	X
4	Abbott Diagnostics Scarborough, Inc. - USA	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	X
5	Nano-Ditech Corp. Cranbury NJ, USA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
6	OraSure Technologies, INC - USA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
7	Manufactured for iHealth Labs, Inc. - CHINA	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	X
8	Quanterix Corporation 900 Middlesex Turnpike Billerica - USA	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X

	Fabricante	Dados clínicos	Apresentação do kit	Princípio do Método	Antígenos detectáveis	Fase sólida utilizada	Interferentes analíticos e pré-analíticos	Limitações do teste	Acurácia	Temperatura de armazenamento	Natureza e volume da amostra	Forma de coleta e descarte das amostras	Procedimentos de execução	Tempo de leitura	Interpretação dos resultados	Ilustrações dos procedimentos de execução e interpretação	Dados do Fabricante e Importação	Referências bibliográficas	Clareza/compreensão das informações	Idioma
9	Salofa Oy Örninkatu 15, 24100 Salo, Finland	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
10	Becton, Dickinson and Company - USA	X	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
11	Access Bio, Inc. - USA	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X
12	GenBody Inc. - USA	X	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X
13	Quidel Corporation - USA	√	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X
14	Xtrava Inc., DBA Xtrava Health - USA	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	X	X
15	ANP Technologies®, Inc - USA	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X
16	InBios International, Inc - USA	X	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√	X
17	Celltrion USA, Inc.	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	X	X	X

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.