

COVID-19: VALORES PREDITOS E ESTRATÉGIA DE TESTAGEM

COVID-19: PREDICTED VALUES AND TESTING STRATEGY

Autores

Manuel Martins - Qualidade de Vida no Mundo Rural (QRural) Instituto Politécnico de Castelo Branco, PhD

Ana Cristina Matos - Qualidade de Vida no Mundo Rural (QRural), CERNAS - Centro de Recursos Naturais, Ambiente e Sociedade, Instituto Politécnico de Castelo Branco, PhD

Patrícia Coelho - Sport, Health & Exercise Unit (SHERU) | Qualidade de Vida no Mundo Rural (QRural), Instituto Politécnico de Castelo Branco, PhD

Francisco Rodrigues - Qualidade de Vida no Mundo Rural (QRural) | Sport, Health & Exercise Unit (SHERU), Instituto Politécnico de Castelo Branco, PhD

Centro de execução do trabalho

Escola Superior Agrária do Instituto Politécnico de Castelo Branco

Conflitos de interesse

A equipa declara a não existência de conflitos de interesse na realização do estudo

Fontes de Financiamento

Não existiu qualquer fonte de financiamento de contribuição para a realização do estudo

Contacto do autor responsável

mmartins@ipcb.pt

Tipo de artigo

Artigo de Revisão

Resumo

Os testes para diagnóstico da COVID-19 são uma das maiores armas que a Humanidade tem de se apetrechar para conseguir conter a pandemia, pois estes irão permitir identificar os portadores e naturalmente isolá-los de contatos com outros Seres Humanos e assim conter as cadeias de transmissão.

Mas a capacidade destes testes, nomeadamente no que diz respeito aos seus valores intrínsecos (sensibilidade e especificidade) e extrínsecos (valores preditos positivo e negativo), em função da prevalência da doença, é fundamental, para a obtenção de uma melhor precisão dos resultados e definição de um plano estratégico de testagem. A eventual inexistência de um teste *"gold standard"* é uma das maiores limitações para já. Assim, com este trabalho, pretendemos fazer uma análise da capacidade de diagnóstico destes testes e da importância que os mesmos podem ter para o combate à pandemia causada pelo SARS-CoV-2.

Palavras chave

SARS-CoV-2 (B04.820.504.540.150.113.937), Diagnóstico (E01.370.225), Valores preditos (E05.318.370.800.650)

Abstract

The diagnostic tests for COVID-19 are one of the greatest weapons that Humanity has to equip itself to be able to contain the pandemic, as these will allow to identify the carriers and naturally isolate them from contacts with other Human Beings and thus contain the chains of streaming.

But the capacity of these tests, namely with regard to their intrinsic (sensitivity and specificity) and extrinsic (positive and negative predicted values) values, depending on the prevalence of the disease, is essential, in order to obtain a better precision of the results and definition of a strategic testing plan. The lack of a "gold standard" test is one of the biggest limitations for now. Thus, with this work, we intend to make an analysis of the diagnostic capacity of these tests and the importance that they may have in combating the pandemic caused by SARS-CoV-2.

Keywords

SARS-CoV-2 (B04.820.504.540.150.113.937), Diagnostic (E01.370.225), Predicted values (E05.318.370.800.650)

Introdução

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus (CoV) surgiu na China causando uma doença respiratória aguda conhecida como doença coronavírus 19 (COVID-19) que rapidamente evoluiu em todo o mundo, sendo classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia Humana. O vírus foi identificado como um betacoronavírus relacionado com o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), sendo por isso denominado SARS-CoV-2¹. Este vírus é o sétimo coronavírus conhecido por infetar Humanos: SARS-CoV, MERSCoV e SARS-CoV-2 podem causar doença grave, enquanto HKU1, NL63, OC43 e 229E estão associados a sintomas leves.

A rápida identificação do agente etiológico e a avaliação da sequência genética do vírus facilitou o desenvolvimento de inúmeros testes para detetar o RNA viral², que suportam a definição de caso, sendo a metodologia de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) utilizada como método de referência para a pesquisa do vírus SARS-COV-2.

Este teste sustenta a tomada de decisão para controlo clínico de infeção, a própria definição de caso, e em termos de gestão de saúde pública é essencial para o atendimento, triagem e isolamento do paciente.

Os testes serológicos permitem detetar a resposta imunológica dos pacientes ao vírus, mas atualmente têm uso diagnóstico limitado com precisão variável, podendo ser usados como um complemento ao teste PCR, em pacientes que se apresentam tardiamente em unidades de saúde, após o início dos sintomas e, eventualmente, na decisão sobre a alta de pacientes que recuperaram da infeção por SARS-CoV-2. Espera-se que eles possam ser usados para identificar indivíduos que, pelo menos, estejam parcialmente imunes.

Qualquer teste molecular ou serológico é imperfeito, não fornecendo um resultado 100% preciso. Os testes precisam ser avaliados para determinar sua sensibilidade e especificidade (analítica e clínica), idealmente por comparação com um teste denominado de “*gold standard*”. Para o caso da COVID-19 não há um teste “*gold standard*”⁷, e mesmo que houvesse, inferiria do mesmo problema de

não ser 100% preciso. A falta de tal definição para um teste COVID-19 faz da avaliação da precisão do teste um desafio e o aparecimento de resultados incorretos (falso-positivos ou falso-negativos) são inevitáveis, até porque o momento da testagem é crítico, nomeadamente em função da prevalência da doença, do estado de doença e do grau de replicação ou de eliminação viral.

Assim, com testes imperfeitos, um resultado negativo significa apenas que um indivíduo tem uma determinada probabilidade de não estar infetado e um teste positivo representa a probabilidade de o indivíduo estar infetado.

A precisão e certeza do teste utilizado são cruciais para informar sobre a evolução e controlo da pandemia e a decisão sobre as medidas a serem definidas. Igualmente, a avaliação do risco reduzido dessas medidas pode igualmente ser estimada com maior precisão e certeza.

A interpretação adequada dos resultados dos testes é importante para um diagnóstico clínico preciso de pacientes com suspeita de COVID-19 ou para a identificação de indivíduos infetados quando usado para triagem ou quando há uma exposição conhecida a um indivíduo com diagnóstico confirmado de COVID-19⁸. O desempenho clínico dos testes de diagnóstico depende muito das circunstâncias em que são usados, tendo melhor desempenho quando o indivíduo testado tem uma carga viral mais elevada.

Objetivos

Avaliar o grau de confiança dos testes atualmente disponíveis no mercado, nomeadamente do PCR.

Materiais e Métodos

Revisão bibliográfica de artigos publicados no âmbito do COVID-19, utilizando como palavras chave “*diagnostic tests*”; “*COVID-19*”; “*serological tests*”, aplicadas com os descritores booleanos. Todos os artigos encontrados e datados entre maio de 2020 e janeiro de 2021 foram considerados para este trabalho.

Desenvolvimento

As duas principais medidas da precisão de um teste são a sensibilidade e a especificidade (sensibilidade analítica, especificidade analítica, sensibilidade clínica e especificidade clínica). A sensibilidade traduz a proporção de indivíduos com uma doença que, quando testados, o resultado de teste é positivo. A especificidade é a proporção de indivíduos garantidamente sem doença que, quando testados, o resultado do teste é negativo.

A definição de um protocolo de testagem depende da situação epidemiológica, da prevalência e do comportamento dos testes envolvidos, no que se refere às suas propriedades intrínsecas, a sensibilidade e especificidade. O conhecimento destes valores permitirá definir um protocolo de testagem que se adapte à evolução da doença, sobretudo em função da prevalência.

Pela impossibilidade de validação de muitos dos testes utilizados no diagnóstico laboratorial do COVID-19, face ao rápido aparecimento e desenvolvimento da doença, é muito difícil determinar a precisão dos testes utilizados, identificar a causa de quaisquer imprecisões e entender como afetam a interpretação dos resultados que as autoridades de saúde pública usam para tomar decisões.

Os fabricantes de testes e os laboratórios frequentemente relatam a sensibilidade e especificidade “analíticas” de um teste, baseando-se na análise de um conjunto de amostras positivas e negativas conhecidas, em condições ideais com amostras de pacientes colhidas em hospitais, contendo cargas virais mais altas do que aquelas de indivíduos assintomáticos que vivem na

comunidade^{2,7,9}. A sensibilidade e a especificidade em condições do mundo real, nas quais os pacientes são mais variáveis e a colheita de amostras pode não ser ideal, podem frequentemente ter valores menores do que os relatados em termos analíticos.

Na prática, o desempenho de um teste costuma ser inferior aos valores estabelecidos devido, por exemplo, a problemas no armazenamento ou transporte, ao tempo entre o início da infeção e o surgimento dos anticorpos no sangue (seroconversão) e seu declínio. A proporção de resultados falsos do teste, em parte, depende da prevalência da doença na população. Com uma baixa prevalência, mesmo um teste com alta sensibilidade e especificidade irá produzir uma alta proporção de resultados falsos, o que é importante em termos de definição de estratégia de testagem¹⁰.

Apesar do rápido desenvolvimento e implantação de várias plataformas de testes de laboratório, incluindo testes moleculares e serológicos, existem dados limitados sobre a precisão desses testes para identificar a infeção viral atual ou anterior¹¹. Uma pergunta surge naturalmente: os testes de diagnóstico imperfeitos são úteis para entender a verdadeira magnitude da pandemia, especialmente quando a prevalência é baixa?

Neste trabalho utilizaremos um teste com alta sensibilidade (96,5 %) e uma especificidade igualmente elevada (99%), para exemplificar como devem ser interpretados os resultados dos testes, interpretação que varia com as características do teste utilizado e as condições epidemiológicas, nomeadamente com a prevalência.

Considerando uma prevalência na população (10 000 000 indivíduos) de 1%, podemos observar o comportamento esperado do teste na Tabela 1.

Tabela 1 - Estimativa dos resultados com um teste imperfeito (Sensibilidade – 96,5 %; Especificidade 99 %) e uma prevalência verdadeira de 1 %

Teste/estado de saúde	Infetados /doentes	Sãos	Resultados ao teste	Valores preditos
Teste +	96 500	99 000	195 500	0,493606
Teste -	3 500	9 801 000	9 804 500	0,999643
	100 000	9 900 000	10 000 000	

Prevalência aparente = 1,96%; Valor Preditivo Positivo = Verdadeiro Positivo/ Verdadeiro Positivo + Falso Positivo; Valor Preditivo Negativo = Verdadeiro Negativo/Verdadeiro Negativo + Falso Negativo; Certeza = Verdadeiro Positivo + Verdadeiro Negativo/total (99,01%)

Nas circunstâncias apresentadas, apesar da alta sensibilidade e especificidade do teste, a probabilidade de um resultado positivo ao teste corresponder a um indivíduo infetado/doente não chega aos 50% (Valor Predito Positivo) e a prevalência do teste (aparente) é de 1,96%, quase o dobro da prevalência verdadeira. Isto significa que quando apenas uma pequena proporção de indivíduos testados estão infetados, o impacto dos resultados falsos positivos torna-se muito importante e há objetivamente uma sobrestimação da prevalência. Isto também pode significar que uma proporção de infeções que se consideram como assintomáticas podem de facto corresponder a esses falsos positivos.

Assim, quando a prevalência verdadeira da infeção por COVID-19 for baixa, como no início de uma pandemia por exemplo, haverá um maior número de falsos positivos, mesmo recorrendo a um teste com excelente especificidade¹².

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁸ considera uma prevalência como baixa quando a positividade do teste de PCR nos últimos 14 dias é inferior a 5% ou quando há menos de 20 novos casos de COVID-19 por 100.000 indivíduos nos últimos 14 dias.

Considerando o mesmo teste, mas para uma prevalência de 5%, os resultados podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2 - Estimativa dos resultados com um teste imperfeito (Sensibilidade – 96,5 %; Especificidade 99 %) e uma prevalência verdadeira de 5 %

Teste/estado de saúde	Infetados /doentes	Sãos	Resultados ao teste	Valores preditos
Teste +	482500	95000	577500	0,835498
Teste -	17500	9405000	9422500	0,998143
	500000	9500000	10000000	

Prevalência aparente = 10,55%; Certeza = 98,75%

A principal alteração observa-se em relação ao Valor Predito Positivo que passa a ser de 83,55%, mesmo assim com cerca de 17% de falsos positivos. A prevalência do teste será de 5,78%, já mais próxima da verdadeira. Neste cenário, indivíduos com teste positivo, especialmente aqueles sem história de contacto ou sem sinais e sintomas da doença, podem precisar de mais testes para confirmar o resultado, devendo ser aconselhados a manter medidas de proteção.

Considerando um 3º cenário, com uma prevalência de 10%, utilizando o mesmo teste, podemos analisar os resultados na tabela 3.

Tabela 3 - Estimativa dos resultados com um teste imperfeito (Sensibilidade 96,5 %; Especificidade 99 %) e uma prevalência verdadeira de 10 %

Teste/estado de saúde	Infetados/ doentes	Sãos	Resultados ao teste	Valores preditos
Teste +	965000	90000	1055000	0,914692
Teste -	35000	8910000	8945000	0,996087
	1000000	9000000	10000000	

Prevalência aparente = 10,55%; Certeza = 98,75%

Neste cenário, o Valor Predito Positivo é de 91,47%, ainda cerca de 8-9% de falsos positivos e uma prevalência do teste de 10,55% (à medida que a prevalência verdadeira aumenta, o seu valor vai-se tornando muito semelhante ao da prevalência aparente).

Nos três cenários, o Valor Predito Negativo pouco variou, ou seja, a probabilidade de um resultado do teste negativo corresponder a um indivíduo são (sem infeção) é quase de 100%. Também se verifica que à medida que a prevalência aumenta, aumenta a imprecisão do teste, tornando-se mais problemático porque tende a perder um número cada vez maior de resultados verdadeiros¹². Um aumento da especificidade diminuiria os resultados falso-positivos e um aumento do valor predito positivo. A possibilidade de resultados falso-positivos e falso-negativos deve ser considerada em todos os momentos. Em ambientes de alta prevalência, os resultados falso-negativos serão proporcionalmente mais problemáticos. Inversamente, em ambientes de baixa prevalência, os resultados falso-positivos são proporcionalmente em maior número. No entanto, em ambas as situações, os dois tipos de resultado são possíveis, estando associados a resultados adversos em potencial e, como tal, devem ser tidos em consideração.

A prevalência da doença durante uma pandemia altera-se afetando necessariamente a estratégia de testagem e a interpretação dos resultados, pelo que a mesma deve ser revista periodicamente e adaptada às condições epidemiológicas do momento. Qualquer resultado de teste de diagnóstico deve ser interpretado no contexto da probabilidade pré-teste de doença⁹. Para ajudar a estimar a probabilidade pré-teste, o CDC⁸ recomenda que se realizem testes para determinar a prevalência de infeção com base numa média dos resultados obtidos nos 7–10 dias anteriores.

Em relação aos falso-positivos, são referenciados problemas técnicos, uns considerados pré-analíticos e outros analíticos, incluindo contaminação durante a amostragem com material genético (por exemplo, uma

zaragatoa que toque acidentalmente numa luva ou superfície contaminada), rotulagem incorreta no ponto de colheita e no ponto de processamento, contaminação de um reagente, contaminação cruzada de amostras, erros de pipetagem, que podem ser causados por erro Humano ou defeitos em equipamentos automatizados, contaminação durante a extração do RNA e amplificação de material genético, erros de interpretação do resultado, erros de transcrição do resultado e reações cruzadas com outros vírus ou material genético¹³⁻¹⁶.

Os resultados falso-positivos podem ter várias consequências adversas¹⁵ como tratamentos desnecessários, viés na análise de dados numa investigação, adiamento de uma cirurgia, isolamento desnecessário e rastreamento de contatos com impacto negativo na força de trabalho e recursos Humanos, um risco de exposição aumentada subsequente se o indivíduo mudar o seu comportamento como resultado de acreditar que esteve infetado, colocação do indivíduo com outros pacientes internados com COVID-19 (ficando exposto ao vírus), entre outros efeitos.

Em relação às causas associadas aos resultados falso-negativos são referenciadas as técnicas de amostragem inadequadas, local de amostragem, a degradação da amostra (problemas de conservação no armazenamento ou durante o transporte), amostragem precoce (a eliminação viral atinge o pico um pouco antes ou no início de sintomas)^{17,18}. Se as amostras forem colhidas no início da infeção (1-4 dias após a infeção¹⁹), especialmente para indivíduos com uma exposição conhecida, poderá haver um aumento da taxa de falso-negativos, igualmente se a amostragem for tardia, como resultado de uma redução na eliminação viral após o pico dos sintomas.

Uma revisão sistemática da precisão dos testes COVID-19 relata taxas de falso-negativos entre 2% e 29% (equivalente a uma sensibilidade de 71-98%), com base em testes de RT-PCR negativos que foram positivos na repetição do teste²⁰.

A precisão dos resultados obtidos de amostras de zaragatoas de RNA viral na prática clínica varia dependendo do local de colheita²⁹ e da qualidade da amostra. Vários ensaios com diferentes alvos genéticos foram desenvolvidos usando o RT-PCR²¹, recorrendo a amostras obtidas no trato respiratório.

Em termos de local de colheita da amostra, a nasofaringe, ou o espaço acima do palato mole na parte posterior do nariz, parece ter a maior concentração de vírus, local recomendável para a obtenção de uma amostra. Uma colheita abaixo pode reduzir a sensibilidade do teste e aumentar a probabilidade de obtenção de um resultado falso-negativo num paciente com o vírus, o que pode acontecer igualmente se a amostra for colhida na fossa nasal ou na região orofaríngea^{10,22}.

Num estudo em 205 pacientes, a sensibilidade (a sensibilidade do teste varia com o tempo decorrido entre a testagem e a exposição ao agente²³) do RT-PCR variou: 93% para lavagem broncoalveolar, 72% para expetoração, 63% para esfregaços nasais, e apenas 32% para esfregaços da orofaringe²⁴. As amostras colhidas nas vias respiratórias inferiores, como o fluido de lavagem broncoalveolar, são mais sensíveis do que as amostras respiratórias superiores^{17,25}, embora o esfregaço nasofaríngeo seja mais fácil de obter.

Outros tipos de amostra, como saliva ou sangue, provavelmente resultam numa sensibilidade ainda menor²⁶. Um estudo de meta-análise de PCR realizado de acordo com o tipo de amostra, apresentou os seguintes resultados: fezes/esfregaços retais (24,1%, IC 95% 16,7% -33,0%), urina (0,0%, IC 95% 0,0% -3,7%), plasma (7,3%, IC 95% 4,1% -11,7%) foram menos sensíveis para deteção de COVID-19. A expetoração (97,2%, IC 95% 90,3% -99,7%), saliva (62,3%, IC 95% 54,5% -69,6%), aspirado/esfregaço nasofaríngeo e esfregaço da orofaringe 73,3%, IC 95% 68,1% -78,0%) foram mais sensíveis para detetar o vírus¹⁹.

Para minimizar resultados falso-positivos e falso-negativos e mitigar possíveis consequências, deve-se desenvolver e implementar esquemas de avaliação de qualidade externa e sistemas internos de qualidade. As probabilidades pré-teste devem ser determinadas, incluindo normas sobre a interpretação dos resultados dos testes. Para além disso, as estratégias ou protocolos de testagem, em especial em relação aos profissionais de saúde e outros grupos de risco pode precisar de ajustes, eventualmente com a repetição do teste.

Se considerarmos um teste serológico, este pode ser ajustado alterando o limiar de detetabilidade ou o nível de anticorpos necessários para determinar um resultado positivo. Requerendo um nível mais alto de anticorpos para um resultado positivo aumentaria a especificidade,

mas diminuiria a sensibilidade (vice-versa, no caso de se optar por um nível menor de anticorpos). Como resultado, teríamos um número de falso positivos mais baixo e, conseqüentemente, um valor predito positivo mais elevado.

Os testes serológicos são relativamente baratos e a maioria pode ser usada no local de atendimento com resultados em aproximadamente 15 minutos. Geralmente são menos sensíveis do que a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) e outros testes de amplificação de ácido nucleico para detetar a presença de ácido nucleico viral, e mesmo detetando simultaneamente a presença de IgM e IgG, permitiram níveis de reatividade cruzada com outros antígenos do coronavírus⁶, sendo mais um desafio que se coloca à comunidade científica.

Em geral, em relação aos testes serológicos, a sensibilidade e a especificidade foram maiores quando a combinação de anticorpos IgM e IgG foi avaliada, atingindo 84,5% (IC 95% 82,2% -86,6%, I2 = 93,2%) e 91,6% (IC 95% 86,0% -95,4%, I2 = 0%) respectivamente¹⁹.

Se um teste serológico detetar anticorpos contra o vírus, significa que o indivíduo foi infetado e produziu anticorpos em resposta (resposta imunitária). A seroconversão leva tempo, com anticorpos IgM, IgA e IgG geralmente desenvolvendo-se nessa ordem, e o seu número pode ser variável e dependente da gravidade da doença e do sistema imunológico do indivíduo. Os níveis de anticorpos diminuem subsequentemente com o tempo. A maioria dos pacientes apresenta anticorpos IgG detetáveis no 14º dia após o início dos sintomas e a probabilidade de deteção aumenta com o tempo, após a exposição³. Em alguns estudos, os testes serológicos que detetaram IgG e IgM foram positivos em 90% dos indivíduos sintomáticos entre os dias 11-24^{4,5}. Os anticorpos IgM são detetáveis 5 dias após a infeção, com níveis mais elevados durante as semanas 2 a 3 da doença, enquanto uma resposta IgG é observada pela primeira vez aproximadamente 14 dias após o início dos sintomas^{2,5}.

O grau de imunidade protetora conferida ou correlacionada com os anticorpos detetados em indivíduos com infeção anterior por SARS-CoV-2 ainda está sob investigação. Uma vez que isso seja esclarecido, tais testes serológicos podem ser, juntamente com a deteção direta de vírus, uma ferramenta essencial nas estratégias de controlo.

Estes testes podem, no entanto, ser usados para detetar infeções em grupos-alvo considerados de risco, como profissionais de saúde e profissionais da área da geriatria, como parte de programas de vigilância locais, importante para a prevenção e controlo precoce da transmissão viral para indivíduos vulneráveis. Além do seu uso em tempo real para a gestão de casos clínicos e controlo de transmissão, os testes são utilizados para rastrear contactos próximos, investigação de surtos e para fins de vigilância, em função de políticas de monitorização de acordo com a situação epidemiológica, em termos de incidência e prevalência de infeção/doença.

De momento parece não haver ainda uma alternativa aos testes PCR. No entanto, estes testes em si não dão uma garantia de a nível individual produzir um resultado que traga confiança e tranquilidade aos julgamentos pessoais e clínicos necessários em relação à decisão sobre os resultados obtidos. O RT-PCR pode inclusive detetar níveis de ácido nucleico viral que não podem ser cultivados, sugerindo que a presença de ácido nucleico viral nem sempre indica infecciosidade⁸.

Para COVID-19, a avaliação de probabilidade pré-teste deverá incluir o julgamento clínico dos sinais e sintomas, história médica anterior ou presença de anticorpos, qualquer exposição potencial ao vírus e probabilidade de um diagnóstico alternativo. Quando existe baixa probabilidade de pré-teste, os resultados positivos devem ser interpretados com cautela e uma segunda amostra testada para confirmação.

Assim, o julgamento clínico pode ser o melhor “*gold standard*” disponível, com base na repetição de colheita de amostras (zaragatoas), história clínica e contacto com pacientes conhecidos por terem COVID-19 e radiografia ao tórax^{12,15,17,27,28,30}. Uma meta-análise inferiu que a radiografia ao tórax mostrou ser um método sensível (91,9%, IC 95% 89,8% - 93,7%), no entanto com baixa especificidade (25,1%, IC 95% 21,0% -29,5%) e a tomografia computadorizada^{7,9,17,32} revelou uma sensibilidade de 0.919 (0.898-0.937) e uma especificidade de 0.251 (0.210 - 0.295)¹⁹.

Conclusão

De momento, há uma necessidade urgente de um teste rápido e preciso para identificar rapidamente um grande número de pacientes infectados e portadores assintomáticos para prevenir a transmissão do vírus e garantir o isolamento e tratamento adequado dos pacientes.

A sensibilidade e a especificidade variam com os diferentes testes. Se avaliarmos os testes a utilizar em relação a uma determinada doença, como o caso da COVID-19, a estratégia de testagem produzirá sempre uma proporção mais ou menos elevada de resultados incorretos com as consequências inerentes a uma pandemia e uma dificuldade acrescida para voltar à normalidade, sobretudo se a prevalência for baixa. Assim, a estratégia de testagem deve ser ajustada à prevalência e minimizar os resultados falsos, aumentando a precisão e certeza do teste.

Assim, os profissionais de saúde pública e de laboratório devem compreender as características de desempenho do teste utilizado para reconhecer resultados de teste potencialmente falso-negativos ou falso-positivos, para orientar a realização eventual de testes adicionais de confirmação e melhor gerir os pacientes.

Referências Bibliográficas

- Alexander E. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-544.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin.* 2020 Jan;25(3):2000045
- Yap J.C., Ang I.Y.H., Tan S.H.X., Chen J.I., Lewis R.F., Yang Q. 2020-02-27. COVID-19 Science Report: Diagnostics. ScholarBank@NUS Repository.
- Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25727 pmid:32104917
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020: ciaa344; doi:10.1093/cid/ciaa344 pmid:32221519
- Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res.* 2014 Dec 19;194:175-83
- Watson, JGP, Whiting, PF and Brush JE Interpreting a COVID-19 test result. *BMJ* 2020 *BMJ* 2020;369:m1808 doi: 10.1136/bmj.m1808 (Published 12 May 2020)
- CDC – Center for disease control and prevention. Interim Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2 Updated Dec. 16, 2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
- Elena Surkova, Vladyslav Nikolayevskyy, Francis Drobniowski, False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs, *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 8, Issue 12, 2020, Pages 1167-1168, ISSN 2213-2600, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30453-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30453-7). (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260020304537>)
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177–1179. doi:10.1056/NEJMc2001737. PMID: 32074444.
- Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):262-267.
- Neal D. Goldsteina and Igor Burstyna, On the importance of early testing even when imperfect in a pandemic such as COVID-19 *Glob Epidemiol.* 2020 Nov; 2: 100031. Published online 2020 Aug 3. doi: 10.1016/j.gloepi.2020.100031.
- Mayers C, Baker K. Impact of false-positives and false-negatives in the UK's COVID-19 RT-PCR testing programme. June 3, 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/895843/S0519_Impact_of_false_positives_and_negatives.pdf (accessed Jan 15, 2021).
- Widders A., Broom A., Broom J. SARS-CoV-2: the viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect Dis Health.* 2020 May 20;25:210–215.
- Brendan Healy, A Azizah Khan, B Huria Metezai, B Ian Blyth C and Hibo Asad D. The impact of false positive COVID-19 results in an area of low prevalence COVID-19 RAPID REPORT *Clinical Medicine* 2020, Vol 21 No 1 January 2021.
- Public health Ontario. COVID-19 Laboratory Testing Q&As. COVID-19-lab-testing-faq.pdf <https://www.publichealthontario.ca/en/diseases-and-conditions/infectious-diseases/respiratory-diseases/novel-coronavirus/lab-testing-ontario> <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/lab/COVID-19-lab-testing-faq.pdf?la=en> Accessed 19/01/2021.
- Yishan Wang, Hanyujie Kang, Xuefeng Liu, and Zhaohui Tong Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak *J Med Virol.* 2020 Mar 11 : 10.1002/jmv.25721. doi: 10.1002/jmv.25721.
- Xi He, Eric HY Lau, Peng Wu, Xilong Deng, Jian Wang, Xinxin Hao, Yiu Chung Lau, Jessica Y Wong, Yujuan Guan, Xinghua Tan, Xiaoneng Mo, Yanqing Chen, Baolin Liao, Weilie Chen, Fengyu Hu, Qing Zhang, Mingqiu Zhong, Yanrong W1, Lingzhai Zhao, Fuchun Zhang, Benjamin J Cowling, Fang Li, Gabriel M Leung. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 medRxiv 2020.03.15.20036707; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.15.20036707>. Published in *Nature Medicine* doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
- Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control.* 2021 Jan;49(1):21-29. doi: 10.1016/j.ajic.2020.07.011. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32659413; PMCID: PMC7350782.
- Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. medRxiv 20066787. 2020 10.1101/2020.04.16.20066787%.
- Vogels CBF, Brito AF, Wyllie AL, et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-COV-2 qRT-PCR assays. medRxiv 20048108. 2020 10.1101/2020.03.30.20048108%. reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2020. 10.1128/JCM.00310-20. 32132196.
- Carver C, Jones N. Comparative accuracy of oropharyngeal and nasopharyngeal swabs for diagnosis of COVID-19. Oxford COVID-19 evidence service team centre for evidence based medicine. 2020.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.

24. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens [JAMA]. JAMA 2020. 10.1001/jama.2020.3786. 32159775.
25. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). Clin Infect Dis. Published online March 21, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa310.
26. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. Jama. 2020 Mar 11;323(18):1843-4.
27. Rainer TH, Chan PK, Ip M, et al. The spectrum of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. Ann Intern Med. 2004;140(8):614-619.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Transmission of COVID-19. June 30, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/COVID-19/latestevidence/transmission> (accessed Aug 8, 2020)
29. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: Interim guidance 19 March 2020
30. Zhuang GH, Shen MW, Zeng LX, Mi BB, Chen FY, Liu WJ, Pei LL, Qi X, Li C. Potential false-positive rate among the 'asymptomatic infected individuals' in close contacts of COVID-19 patients. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi . 2020 Mar 5;41(4):485-488. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20200221-00144.
31. Xiaowei Li, Manman Geng, Yizhao Peng, Liesu Meng, Shemin Lu. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Journal of Pharmaceutical Analysis (in press). doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001.
32. US Centers for Disease Control and Prevention. Evaluating and reporting persons under investigation (PUI). Updated Oct. 21, 2020. Accessed January 12, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>.