

Orientação provisória sobre o uso de testes rápidos de anticorpos para resposta da COVID-19

Junho de 2020

AGRADECIMENTOS

O África CDC gostaria de agradecer aos indivíduos listados abaixo por sua contribuição ao desenvolvimento das orientações provisórias sobre o uso de testes rápidos de anticorpos para a resposta a COVID-19:

1. Rosanna Peeling (London School of Hygiene and Tropical Medicine)
2. Jilian Sacks (Foundation for Innovative New Diagnostics, FIND)
3. Pascale Ondo (African Society for Laboratory Medicine)
4. Ndlovu Nqobile (African Society for Laboratory Medicine)
5. Amadou A. Sall (Institute of Pasteur Dakar)
6. Benedict Gannon (UK Public Health Rapid Support Team)
7. Hilary Bower (UK Public Health Rapid Support Team)
8. Pontiano Kaleebu (Medical Research Council/ Uganda Virus Research Institute and London School of Hygiene and Tropical Medicine Uganda Research Unit)
9. Trevor Peter (Clinton Health Access Initiative)
10. Tomori Oyewale (Redeemer's University, Nigeria)
11. Alash'le Abimiku (Institute of Human Virology, Nigeria)
12. Yenew Kebede (Africa CDC)
13. Abebaw Kebede (Africa CDC)
14. Nicaise Ndembi (Africa CDC)
15. Ali Ahmed Yahaya (WHO/AFRO)
16. Belinda Louise Herring (WHO/AFRO)
17. Hieronyma Nelisiwe Gumede-Moeletsi (WHO/AFRO)
18. Shakiwa Fausta Mosha (WHO/AFRO)
19. Anne Von Gottberg, (National Institute of Communicable Diseases, South Africa)

Finalidade

O objectivo deste documento é fornecer orientação aos Ministérios da Saúde (MS) nos Estados Membros da União Africana na selecção e aplicação de testes rápidos de anticorpos para responder à pandemia da COVID-19. Esta orientação provisória servirá de referência para os líderes e peritos nacionais do laboratório ao seleccionar e priorizar o diagnóstico laboratorial para o teste do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). O presente documento apresenta os cenários de casos de uso para testes de anticorpos e enfatiza a importância de escolher kits de teste com características de alto nível confirmadas por avaliação independente usando um tamanho de amostra grande. Esta orientação provisória será revisada e actualizada à medida que houver mais evidências disponíveis sobre o uso de testes rápidos para antígenos e anticorpos para SARS-CoV-2 a partir de estudos globais e esforços de avaliação.



1. Antecedentes

A velocidade do desenvolvimento de diagnósticos para SARS-CoV-2, o agente causador da doença de coronavírus 2019 (COVID-19), tem sido bastante notável. Para identificar indivíduos infectados na doença em fase aguda, concentrou-se os diagnósticos no teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) para implementação oportuna de estratégias de mitigação e gestão de casos. Os NAAT estão cada vez mais a disponibilizar imunodiagnóstico, principalmente testes rápidos de diagnóstico, como uma alternativa.. Este tipo de teste pode ser usado fora do laboratório em larga escala.

A Agência Federal de Medicamentos dos EUA (FDA dos EUA) e outras agências reguladoras nacionais concederam a Autorização de Uso de Emergência (EUA) para muitos desses testes; a maioria também tem a marcação CE-IVD. No entanto, um grande obstáculo para a seleção de ensaios específicos para uso é a obtenção dos dados de validação necessários para avaliar a qualidade ou o desempenho de cada teste. Os procedimentos de revisão actuais da EUA não incluem nenhuma avaliação independente do desempenho do teste e, portanto, essas autorizações, por si só, **não** confirmam a precisão do diagnóstico. Além disso, muitos testes rápidos baseados em anticorpos estão sendo desenvolvidos e vendidos sem qualquer avaliação, validação ou verificação independente.

Além de testar a qualidade e o desempenho, a disponibilidade de diagnósticos é outro grande obstáculo. A COVID-19 é um problema global e a demanda por todos os ensaios e requisitos laboratoriais associados é imensa. Muitos testes moleculares requerem infraestrutura de laboratório e são difíceis de implementar em níveis mais baixos do sistema de saúde, e alguns testes são escassos, exigindo o uso de produtos alternativos. Isso torna ainda mais importante a validação dos ensaios disponíveis.

2. Avaliar a qualidade e o desempenho do teste

O desempenho de um ensaio mede-se pela sensibilidade e especificidade, que indicam a capacidade de um teste que identifica correctamente amostras positivas e negativas, respectivamente. No entanto, como a COVID-19 é um vírus recém-emergente, o acesso a amostras bem caracterizadas é limitado. As avaliações do fabricante podem ter sido realizadas em tamanhos de amostra muito pequenos, que resultam em amplos intervalos de confiança em torno das estimativas pontuais de sensibilidade e especificidade. Deve-se colectar os dados confiáveis e precisos apenas após o uso de um tamanho de amostra apropriado para avaliações (conforme discutido por Banoo et al). Até que um número suficiente de amostras tenha sido testado, os dados preliminares devem ser considerados com cautela.

A qualidade do teste depende da utilização de sistemas de gestão da qualidade no processo de fabricação de um teste de diagnóstico. As empresas certificadas pela Organização Internacional de Padrões (ISO) para fabricação de qualidade (ISO 13485) têm mais probabilidade de produzir produtos de alta qualidade de forma consistente. Isso pode ser verificado através de inspeções e testes de lote a lote.



3. Testes de Diagnóstico para COVID-19

Os testes de diagnóstico são extremamente necessários resposta a quaisquer surtos:

- Para uma identificação e confirmação rápidas de casos clinicamente suspeitos, com fim de **orientar a gestão do paciente;**
- Para conduzir uma **análise rápida da situação** a fim de informar as medidas de saúde pública e estratégias de controle;
- Para a vigilância de monitorar tendências e eficiência de intervenções e estratégias de controle;

Existem três tipos principais de testes de diagnóstico para COVID-19, cada um com seus próprios atributos e limitações. Portanto, é importante que o teste certo seja usado para o paciente certo, no lugar certo e no momento certo, considerando os recursos disponíveis.

3.1 Os testes moleculares

são usados para detectar RNA viral em amostras de pacientes do trato respiratório superior e inferior (i.e. esfregaços nasais ou orofaríngeas, escarro ou lavagem brônquica). Esses testes são altamente sensíveis e específicos, mas só podem ser utilizados de maneira ideal de 1 a 7 dias após o início dos sintomas.

3.2 Os testes de detecção de antígeno

são usados para detectar proteínas virais em amostras do trato respiratório superior e inferior e podem ser usados de 1 a 14 dias após o início dos sintomas; estes podem não ser tão sensíveis quanto os testes moleculares, mas provavelmente serviriam como um meio rápido de seleccionar casos suspeitos em ambientes onde o acesso aos testes moleculares é limitado.

3.3 Os testes de anticorpos

são usados para detectar anticorpos produzidos no sangue de pacientes infectados a partir de 5 a 10 dias após o início dos sintomas. Um teste IgM positivo ou anticorpo total em pacientes que cumprem a definição de caso clínico para COVID-19 é altamente sugestivo de infecção recente. Os anticorpos IgG podem persistir por um longo período e geralmente fornecem evidências de infecção passada.

Todos os testes acima estão disponíveis como ensaios de laboratório ou como ponto de atendimento. O desempenho desses testes está sendo avaliado como um esforço contínuo para garantir a sensibilidade e especificidade necessárias para os testes de qualidade. Os Estados-membros devem considerar a disponibilidade de dados de avaliação independentes nos ensaios antes de seleccionar o diagnóstico para COVID-19. Incentiva-se a colaboração entre os Estados-membros em compartilhar as descobertas que agilizarão o processo de avaliação independente.

4. Selecção de Diagnósticos para respos à Pandemia da COVID-19

Os países devem escolher cuidadosamente o teste apropriado, dependendo do uso e da configuração pretendidos. Deve se dar prioridade aos testes que for avaliados por meio de uma lista nacional de uso de emergência (EUL) dos EUA e/ou da OMS para o teste da COVID-19. A lista de testes que foram Autorizados para Uso Urgente (EUA) nos EUA encontra-se aqui: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#covid19ivd> e as informações sobre o procedimento EUL da OMS, incluindo as listas de testes que foram autorizadas por muitas agências reguladoras nacionais, encontram-se aqui: https://www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en/). Os requisitos para Autorização do Uso Urgente podem variar substancialmente entre os países e são menos rigorosos que os procedimentos de aprovação regulamentar em cenários normais.

É importante proceder na selecção de empresas que possuem histórico substancial e positivo e que atendem aos sistemas internacionais de gestão da qualidade (ou seja, ISO 13485 ou equivalente) para fabricação. Dar prioridade as empresas que já possuem uma rede de distribuidores/suprimentos no país pode permitir acesso mais rápido e contínuo aos kits se eles tiverem acesso a um teste autorizado.

Equipamento/reagentes adicionais necessários: Ao seleccionar um produto, é importante saber se é preciso os materiais adicionais de colecta de amostras e reagentes/consumíveis para realizar o teste ou se estes precisam ser adquiridos separadamente ao fabricante ou outro distribuidor. Deve se pedir aos fornecedores uma cópia de suas instruções de uso, antes de comprar um teste, para entender os requisitos necessários e dar apoio à implementação do teste.

Sensibilidade/especificidade do teste: Além disso, essas inserções também incluirão dados limitados sobre o desempenho do teste que foi gerado pelo fornecedor, o que pode ser útil para entender o quão sensível ou específico o teste é. Se seleccionar um teste de anticorpo para o SARS-CoV-2, é ideal escolher um kit com sensibilidade e especificidade superior a 98% e que esses cálculos sejam baseados em tamanhos de amostras grandes.

É essencial ter dados verificados independentemente sobre o desempenho do teste (ou seja, sensibilidade analítica, reactividade cruzada, sensibilidade clínica e especificidade) antes da aquisição.

A lista de ensaios disponíveis, compilada pelo FIND, encontra-se em <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>

5. Papel do teste de anticorpos na resposta à COVID-19

Os testes rápidos de anticorpos oferecem uma opção para orientar a gestão do paciente e informar estratégias de controle de doenças nos locais onde há acesso limitado a laboratórios ou desafios com suprimentos para testes moleculares. Essa abordagem só pode ser usada nos indivíduos 5 a 10 dias após o início dos sintomas quando os anticorpos começam a se tornar detectáveis. Em alguns pacientes, pode se alcançar tipicamente a soroconversão 10-12 dias após os sintomas para IgM e 12-14 dias para IgG. Os kits de teste rápido de anticorpos geralmente incluem todos os materiais necessários para a realização do teste (testes, reagentes, lancetas para picadas nos dedos, compressas com álcool e pipetas descartáveis) e podem ser realizados por profissionais de saúde com treino mínimo. No entanto, a interpretação dos resultados precisa ser contextualizada com base nos achados clínicos, nas características inerentes ao kit de teste escolhido e em outros factores. Por exemplo, os ensaios de anticorpos podem não ter sido validados no contexto de doenças prevalentes em África, como a infecção pelo VIH. Sabe-se que a COVID-19 é mais grave em indivíduos imunocomprometidos, mas não existem dados sobre a precisão dos ensaios que detectam anticorpos em indivíduos imunocomprometidos, portanto, convém ter cuidado. O uso de apenas testes rápidos de anticorpos com alta sensibilidade e especificidade é extremamente importante para evitar a perda de casos verdadeiros de COVID-19, bem como quarentena desnecessária de pessoas com resultados falso-positivos devido à reactividade cruzada com coronavírus sazonais.

Actualmente, o uso de testes rápidos baseados em anticorpos pode ser considerado nas seguintes situações:

a. Triagem de indivíduos sintomáticos na área da saúde ou na comunidade

Onde há acesso limitado ou inexistente a testes moleculares, os testes rápidos de anticorpos fornecem um meio rápido para triar casos suspeitos de COVID-19, desde que o teste seja altamente sensível e específico para COVID-19. Um resultado positivo no teste de IgM ou anticorpo total em pacientes sintomáticos que atendem à definição de caso de COVID-19 sugere fortemente uma infecção recente por SARS-CoV-2. Essa abordagem permitiu que um grande número de indivíduos sintomáticos fosse testado rapidamente na comunidade ou na área da saúde, aliviando o atraso e o tempo de espera para testes moleculares e impedindo que o sistema de saúde fosse sobrecarregado. Essa abordagem é relevante especificamente se houver evidência de transmissão pela comunidade da qual o diagnóstico laboratorial oportuno seja essencial. O teste negativo de anticorpos em indivíduos com sinais e sintomas sugestivos de COVID-19 **não** exclui a doença e deve ser feita um esfregaço para teste molecular.

b. Teste de contactos de casos confirmados de COVID-19

Estudos têm demonstrado que um grande número de indivíduos infectados pode ter apenas sintomas leves ou nenhum sintoma, mas eles ainda podem transmitir infecção. É fundamental, testar todos os contactos próximos de um caso confirmado, independentemente dos sintomas a fim de interromper a cadeia de transmissão na comunidade. Aqueles que forem positivos devem se auto-isolar ou procurar tratamento, se necessário. Se o teste for realizado dentro de 7 a 10 dias após o evento de exposição, aqueles que apresentarem resultado negativo deve se esfregar com cotonete para teste molecular. Essa abordagem foi usada com sucesso em Singapura e na China.

c. Informar a análise da situação e a serovigilância

nos países que estabeleceram a vigilância sindrômica, como vigilância de doenças semelhantes à influenza (ILI) ou infecções respiratórias agudas graves (SARI), que colectam esfregaços de sangue e garganta rotineiramente em locais sentinelas, essas amostras de vigilância podem ser testadas para COVID-19 usando testes moleculares, de antígeno ou anticorpo, isoladamente ou em combinação. Se alguma dessas amostras for positiva, significa que a COVID-19 está circulando na comunidade. Se houver amostras em série, pode ser possível até o momento em que a COVID-19 se estabeleceu numa comunidade ou num país. Para a realização de pesquisas prospectivas, pode ser útil considerar o uso de mancha de sangue seco (DBS) para testes de anticorpos e amostras de saliva profunda para testes moleculares ou de antígenos. Esses tipos de amostra são menos pesados e perigosos para colectar em campo. A colecta de amostras de DBS seguida de testes num imunoensaio de alto volume permitirá o uso de testes com melhor desempenho (alguns imunoensaios em laboratório têm alta sensibilidade e especificidade), além de reduzir os custos.

Em geral, os testes de anticorpos podem ser usados para determinar a verdadeira extensão de um surto, mapear a sua distribuição geográfica e identificar as populações em risco. Isso pode ser especialmente útil para monitorar a prevalência na área da saúde ou em outros trabalhadores essenciais de alto risco e pode informar ainda mais as medidas de saúde pública e estratégias de controle.

A este ponto, o uso de testes de anticorpos não é recomendado para as seguintes situações:

- **Como critério para alta de pacientes de hospitais**
- **Como critério para os trabalhadores, incluindo os profissionais de saúde, voltarem ao trabalho**

Os critérios ótimos para a alta hospitalar são dois testes moleculares negativos. Estudos mostram que, em geral, os níveis de RNA viral diminuem lentamente, apesar dos níveis crescentes de anticorpos. Os testes que detectam anticorpos neutralizantes (como anticorpos contra o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína Spike ou da proteína nucleocapsídeo) estão disponíveis comercialmente, mas estudos mostraram que alguns pacientes permanecem com RNA positivo, apesar de apresentarem níveis crescentes de anticorpos IgM e IgG. Alguns estudos também relataram que altos níveis de IgG estão associados a doenças graves. Portanto, não está claro que o conceito de “passaporte de imunidade” seja um meio seguro para permitir que os trabalhadores retornem ao trabalho ou para elevar o distanciamento social e outras medidas de saúde pública.



Referências

1. Bai, Yan, et al. "Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19." *Jama* (2020).
2. Banoo, Shabir, et al. "Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: general principles." *Nature Reviews Microbiology* 5.11 (2007): S21-S31.
3. Coronavirus Perú: Casos confirmados suman 27 mil 517 y fallecidos suben a 728, 23 April 2020 <https://elbuho.pe/2020/04/coronavirus-peru-ultimas-noticias-y-casos/> [Accessed 27 April 2020]
4. Ehmann, Katrin Zwirgmaier, et al. "Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019."
5. Guo, Li, et al. "Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19)." *Clinical Infectious Diseases* (2020).
6. Haveri, Anu, et al. "Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020." *Eurosurveillance* 25.11 (2020): 2000266.
7. Mizumoto, Kenji, et al. "Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020." *Eurosurveillance* 25.10 (2020): 2000180.
8. Okba, N. M. A., et al. "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients." *Emerging infectious diseases* 26.7 (2020).
9. Rothe, Camilla, et al. "Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany." *New England Journal of Medicine* 382.10 (2020): 970-971.
10. Sethuraman, Nandini, Sundararaj Stanleyraj Jeremiah, and Akihideo Ryo. "Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2." *Jama* (2020).
11. World Health Organization. *Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: interim guidance, 22 March 2020*. No. WHO/COVID-19/lab_testing/2020.1. World Health Organization, 2020.
12. World Health Organization. *Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19: scientific brief, 8 April 2020*. No. WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/POC_immunodiagnosics/2020.1. World Health Organization, 2020.
13. Zhao, Juanjuan, et al. "Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019." *Clinical Infectious Diseases* (2020).
14. Zhang, Wei, et al. "Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes." *Emerging microbes & infections* 9.1 (2020): 386-389.
15. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26(5): 672-5.
16. Phelan AL. COVID-19 immunity passports and vaccination certificates: scientific, equitable, and legal challenges. *The Lancet* 2020; 395(10237): 1595-8.
17. Altmann DM, Douek DC, Boyton RJ. What policy makers need to know about COVID-19 protective immunity. *The Lancet* 2020; 395(10236): 1527-9.
18. Peeling RW et al. Use of serology testing in the COVID-19 pandemic response, *Lancet Infect Dis* 2020 (in press)



Centro Africano de Controlo e Prevenção de Doenças (África CDC), Comissão da União Africana
Roosevelt Street W21 K19, Addis Ababa, Etiópia