



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DE MÉTODOS LABORATORIAIS PARA DETECÇÃO DE
ANTICORPOS DOS TIPOS IgM E IgG CONTRA O SARS-COV-2**

PAMELA DOS SANTOS NASCIMENTO DE SANTANA

Salvador - Bahia

2022

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa

**AVALIAÇÃO DE MÉTODOS LABORATORIAIS PARA DETECÇÃO DE
ANTICORPOS DOS TIPOS IGM E IGG CONTRA O SARS-COV-2**

PAMELA DOS SANTOS NASCIMENTO DE SANTANA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação
em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa
para obtenção do título de Mestra.

Orientadora: Profa. Dra. Deborah Bittencourt Mothé
Fraga

Coorientadora: Profa. Dra. Moyra Machado Portilho

Salvador - Bahia

2022

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Instituto Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ – Bahia – Salvador

S232a Santana, Pamela dos Santos Nascimento de

Avaliação de métodos laboratoriais para detecção de anticorpos dos tipos IgM E igg contra o SARS-COV-2 / Pamela dos Santos Nascimento de Santana. _ Salvador, 2022.

78 f.; il.; 30 cm

Orientadora: Profa. Dra. Deborah Bittencourt Mothé Fraga
Coorientadora: Profa. Dra. Moyra Machado Portilho

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2022.

1. COVID-19. 2. Desempenho diagnóstico. 3. Diagnóstico sorológico. 4. ELISA. 5. SARS-CoV-2. I. Título.

CDU 614.4

“AVALIAÇÃO DE MÉTODOS LABORATORIAIS PARA DETECÇÃO DE ANTICORPOS DOS TIPOS
IgM E IgG CONTRA O SARS-COV-2”.

PAMELA DOS SANTOS NASCIMENTO DE SANTANA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 17 de maio de 2022.

COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Gubio Soares Campos – UFBA
Servidor Público
UFBA



Dra. Cristiane Wanderley Cardoso
Servidora Pública
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE



Dr. Fred Luciano Neves Santos
Pesquisador
IGM/FIOCRUZ

FONTES DE FINANCIAMENTO

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

À CAPES pelo fomento, apoio financeiro e consolidação do programa de pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa.

À minha versão de 5 anos de idade, que olhou nos
olhos da mãe e disse: “eu quero ser cientista.”

AGRADECIMENTOS

A vida costuma ser retratada como uma linha onde há diversos caminhos a serem percorridos em prol de alcançar objetivos traçados por aqueles que vieram antes de nós, aqueles que cuidam e nos educam e quando temos capacidade para tal, por nós mesmos. Porém, o que não sabemos quando determinamos o nosso caminho, é que este é como uma árvore, desenvolvida a partir de raízes que a seguram em seu lugar, um tronco que é a estrutura estabelecida e os ramos que se bifurcam a cada decisão, que podem terminar em flores e folhas que não eram o objetivo inicial. Ou seja, podemos decidir algo hoje e em alguns dias, meses, anos, esse algo ser um produto totalmente diferente, e nem sempre positivo, do que planejamos. Desde a Pamela de 5 anos fascinada pela Ciência por passar as tardes assistindo ao programa "O Mundo de Beakman" até a Pamela quase Mestra de hoje, houve tantos caules arrancados, ramos cortados, e até mesmo raízes destruídas. Mas, o produto final, a ideia de se tornar uma Cientista se manteve, e aqui estamos. Nesse caminho sinuoso, às vezes triste, mas gratificante, houve uma base sólida de onde eu jamais fui destruída, mas transformada.

A começar pela Suprema Divindade. Deus para alguns, Jeová, Alá, diversos nomes que retratam o mesmo ser: meu Pai celestial, minha Mãe celestial, que mesmo com uma mente questionadora, jamais posso duvidar desse poder além da explicação científica.

A minha mãe terrena, minha *momis*, que me encaminhou desde o útero a amar estudar, afinal, eu estava na barriga dela a acompanhando nos estudos. Minha díade favorita: uma âncora com um balão de ar quente na outra ponta, ou seja, aquela que me mantém firme, mas também me permite alçar voos maiores do que a minha imaginação.

Ao meu pai, que esteve comigo desde o maternal até a loucura da pós-graduação.

À minha família, que dentro de todas as limitações de entender quem e o que sou, me apoiou e apoia com amor e carinho.

Aos meus amigos e amigas, que se permitem fazer parte desse caos controlado que sou. Mestre Marcos, você é o meu amigo de fé, irmão, camarada sem o qual eu acredito que não teria conseguido entender o meu lugar no espaço desde a Iniciação Científica até o Mestrado.

A Fernanda, Rodrigo, Aisla, Paula e Yuri, nosso grupo de reabilitação sempre será meu lugar de conforto para os desabafos não tão anônimos.

A Alêssa, para mim, Khaleesi, você estava lá no dia em que a tempestade chorou conosco ao ver que nossos sonhos estavam em estase até o dia em que eles se tornaram realidade.

A Paloma, desde o MSN cinza até o Metaverso, quantas lágrimas e sorrisos tivemos? Tantos livros e enciclopédias e ainda temos tanto a ler e escrever.

A Dra. Sheila, por ter sido aquela que na hora mais sombria me disse “daqui a um tempo nada disso importará”, e assim eu pude ver além daquele momento e pude vislumbrar o futuro.

À Fiocruz como instituição onde pude realizar os projetos aos quais participei, desde a estrutura até o corpo de trabalho em todas as instâncias que a compõe, afinal, somos todas e todos parte da sociedade do Instituto Gonçalo Moniz, onde juntas e juntos conseguimos alcançar os resultados que planejamos. Em adição a isso, ao fomento do projeto por parte do Instituto, afinal, sem recursos não há pesquisa.

A Dra. Cláudia Brodskyn e ao Dr. Guilherme Ribeiro, pela coordenação e direcionamentos do grupo de pesquisa.

A todas e todos que participaram do projeto a nível Fiocruz e Prefeitura de Salvador, desde o planejamento, à coleta de dados e amostras, aos experimentos e companhia em todas as etapas de realização do estudo. Citando algumas dessas pessoas incríveis, agradeço a Paula, Paty, Jaque, Elaine, Júlia, Ana Luísa, Icanaã e Camila.

A todas e todos que passaram por minha vida acadêmica nas universidades onde estudei, no instituto onde realizei minha iniciação científica e o Mestrado, cada aprendizado faz parte da construção de quem fui, sou e serei como uma acadêmica, uma cientista.

A Dra. Deborah, que em meio a um momento de desesperança me fez enxergar que há mais a ser explorado e aprendido do que eu poderia ter idealizado.

A Dra. Moyra, por todos os risos, puxões de orelha e direcionamentos. A orientação e coorientação de ambas foi fundamental para o resultado deste trabalho e da minha formação.

Aos componentes da banca de defesa: Dra. Cristiane Cardoso, Dr. Gúbio Soares e Dr. Fred Luciano Neves, por todas as críticas e sugestões que contribuíram para a melhoria deste trabalho.

Por fim, a Pamela, você e suas muitas versões que vivem dentro desse caos controlado (nem sempre, mas na maior parte do tempo), obrigada por ter permanecido, mesmo quando parte de você se foi. Obrigada pela reconstrução diária, e acredite, independente do que haja ao redor da sua construção, você é como a matéria, você se transforma.

“Pois essa vida é uma sinfonia agri-doce.” “Bitter
Sweet Symphony”

(The Verve)

SANTANA, Pamela dos Santos Nascimento. **Avaliação de métodos laboratoriais para detecção de anticorpos dos tipos IgM e IgG contra o SARS-CoV-2.** 2022. 78 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2022.

RESUMO

Introdução: No final de 2019, em Wuhan, China, foi detectado um surto de pneumonia semelhante à Síndrome Respiratória Aguda causada pelo coronavírus denominado SARS-CoV. Ao investigar o surto, foi identificado que o agente etiológico deste também era um coronavírus, sendo denominado SARS-CoV-2, causador da doença denominada COVID-19, declarada como pandemia em março de 2020. O diagnóstico da COVID-19 pode ser feito através da anamnese clínica e pelo diagnóstico laboratorial. Há também métodos sorológicos, como testes rápidos e ensaios de imunoabsorção enzimática. **Objetivo:** Comparar o desempenho de métodos laboratoriais para detecção de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2. **Materiais e Métodos:** A partir de uma subamostra da população de Salvador-BA, foi avaliado o desempenho dos TRs: TR Panbio™ COVID-19 IgG/IgM – Abbott, TR COVID-19 IgM/IgG - Bio-Manguinhos e TR DPP® COVID-19 IgM/IgG Bio-Manguinhos, e um ELISA específico contra o SARS-CoV-2. A amostra foi composta por 580 soros de indivíduos testados em campo com o TR Abbott e no laboratório foram realizados os demais TRs e o ELISA. Dados sociodemográficos e comportamentais dos indivíduos relacionados à exposição ao SARS-CoV-2 foram obtidos em campo e analisados em relação à positividade dos testes. Para a análise da concordância dos resultados foi utilizado o teste de concordância *Kappa* simples. Para a análise da diferença de desempenho foi utilizado o teste de McNemar. Para a análise de associação entre resultado positivo dos testes avaliados em relação à exposição ao risco de infecção pelo SARS-CoV-2 e as medidas de prevenção a este foi calculado o *odds ratio*. **Resultados:** Em relação a detecção de IgM, o TR Bio-Manguinhos apresentou maior positividade (40,9%). Quanto ao IgG, o TR Abbott teve o maior percentual de detecção (47,8%). Dentre as análises de concordância de resultados dos três TRs avaliados para detecção de IgM, todos apresentaram concordância ruim ou fraca. Em relação aos testes de detecção de IgG, o TR Abbott e o TR Bio-Manguinhos apresentaram concordância moderada. Ao correlacionar o tempo de apresentação dos sintomas ao período de realização dos testes, quando houve um intervalo entre 1 e 2 meses, o TR Bio-Manguinhos teve o maior percentual de detecção (50%) de anticorpos IgM e o TR Abbott (78%) de anticorpos IgG. Quanto ao *odds ratio* em relação às medidas de prevenção e os resultados dos métodos diagnósticos avaliados, para anticorpos IgM não houve diferença estatística. Para anticorpos IgG, houve somente na medida de distanciamento social. **Conclusões:** Pela ausência de um padrão-ouro para caracterização das amostras, a interpretação dos dados se baseia em inferência através dos métodos estatísticos utilizados. Este estudo avaliou a utilização de testes laboratoriais desenvolvidos no contexto da pandemia e revelou um panorama real de seu desempenho no decorrer desta, em uma localidade onde foram utilizados em um momento que não havia vacinação e a testagem sorológica dos indivíduos tinha grande importância. No contexto atual, no qual as vacinas foram introduzidas, a utilidade destes testes não se mantém para o diagnóstico da população, por não permitir a diferenciação da origem de anticorpos nas amostras testadas, se pela infecção ou pela vacinação.

Palavras-Chave: COVID-19. Desempenho diagnóstico. Diagnóstico sorológico. ELISA. SARS-CoV-2. Testes rápidos.

SANTANA, Pamela dos Santos Nascimento. **Evaluation of laboratory methods for detection of IgM and IgG antibodies against SARS-CoV-2.** 2022. 78 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2022.

ABSTRACT

Introduction: In late 2019, in Wuhan, China, an outbreak of pneumonia similar to Acute Respiratory Syndrome caused by the coronavirus called SARS-CoV was detected. When investigating the outbreak, it was identified that the etiological agent of this was also a coronavirus, being called SARS-CoV-2, causing the disease called COVID-19, declared as a pandemic in March 2020. The diagnosis of COVID-19 can be made through clinical anamnesis and laboratory diagnosis. There are also serological methods, such as rapid tests and enzyme-linked immunosorbent assays. **Objective:** To compare the performance of laboratory methods for detecting specific antibodies against SARS-CoV-2. **Materials and Methods:** From a subsample of the population of Salvador-BA, was evaluated the performance of the RTs: TR Panbio™ COVID-19 IgG/IgM – Abbott, TR COVID-19 IgM/IgG - Bio-Manguinhos and TR DPP® COVID-19 IgM/IgG Bio-Manguinhos, and a specific ELISA against SARS-CoV-2. The sample consisted of 580 sera from individuals tested in the field with the TR Abbott and the other TRs and ELISA were performed in the laboratory. Sociodemographic and behavioral data of individuals related to exposure to SARS-CoV-2 were obtained in the field and analyzed in relation to test positivity. To analyze the agreement of the results, the simple Kappa agreement test was used. To analyze the difference in performance, the McNemar test was used. For the analysis of the association between positive test results evaluated in relation to exposure to the risk of infection by SARS-CoV-2 and the prevention measures for this, the odds ratio was calculated. **Results:** Regarding the detection of IgM, the TR Bio-Manguinhos showed the highest positivity (40.9%). As for IgG, the TR Abbott had the highest percentage of detection (47.8%). Among the analysis of agreement of results of the three RTs evaluated for the detection of IgM, all showed poor or weak agreement. Regarding the IgG detection tests, the TR Abbott and the TR Bio-Manguinhos showed moderate agreement. By correlating the time of symptoms presentation to the test period, when there was an interval between 1 and 2 months, the TR Bio-Manguinhos had the highest percentage of detection (50%) of IgM antibodies and the TR Abbott (78%) of IgG antibodies. As for the odds ratio in relation to the prevention measures and the results of the evaluated diagnostic methods, for IgM antibodies there was no statistical difference. For IgG antibodies, there was only the measure of social distancing. **Conclusions:** Due to the absence of a gold standard for sample characterization, data interpretation is based on inference through the statistical methods used. This study evaluated the use of laboratory tests developed in the context of the pandemic and revealed a real overview of their performance during the pandemic, in a location where they were used at a time when there was no vaccination and the serological testing of individuals was of great importance. In the current context, in which vaccines were introduced, the usefulness of these tests is not maintained for the diagnosis of the population, as it does not allow the differentiation of the origin of antibodies in the samples tested, whether by infection or vaccination.

Keywords: COVID-19. Diagnostic performance. Serological diagnosis. ELISA. SARS-CoV-2. Quick tests.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo de vida do Coronavírus	20
Figura 2 - Estágio da infecção e métodos para o diagnóstico	23
Figura 3 - Frequência dos resultados dos métodos diagnósticos avaliados para a detecção de anticorpos IgM e IgG contra o SARS-CoV-2 realizados em amostras de 580 indivíduos de Salvador - BA	38
Figura 4 - Associação entre a suspeita da COVID-19 e o diagnóstico médico com os resultados dos testes rápidos para anticorpos IgM contra o Sars-CoV-2	45
Figura 5 - Associação entre a suspeita da COVID-19 e o diagnóstico laboratorial com os resultados dos testes rápidos para anticorpos IgM contra o Sars-CoV-2	46
Figura 6 - Resultados dos testes rápidos para anticorpos IgM contra o Sars-CoV-2 em relação ao tempo de sintomas anteriores a testagem nos suspeitos da COVID-19.....	47
Figura 7 - Associação entre suspeita da COVID-19 e diagnóstico médico com os resultados dos testes rápidos e do ELISA para anticorpos IgG contra o Sars-CoV-2	52
Figura 8 - Associação entre suspeita da COVID-19 e diagnóstico laboratorial com os resultados dos testes rápidos e do ELISA para anticorpos IgG contra o Sars-CoV-2.....	53
Figura 9 - Resultados dos testes rápidos e do ELISA para anticorpos IgG contra o Sars-CoV-2 em relação ao tempo de sintomas suspeitos da COVID-19	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas do(a)s participantes do estudo.....	37
Tabela 2 - Avaliação da concordância entre os resultados dos testes rápidos para a detecção de anticorpos IgM contra o SARS-CoV-2. A. Avaliação da concordância entre Teste rápido Abbott e teste rápido Bio-Manguinhos; B. Avaliação de concordância entre Teste rápido Abbott e teste rápido DPP Bio-Manguinhos; C. Avaliação de concordância entre Teste rápido DPP Bio-Manguinhos e teste rápido Bio-Manguinhos.....	39
Tabela 3 - Avaliação da concordância entre os resultados dos testes rápidos para a detecção de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2. A. Avaliação da concordância entre Teste rápido Abbott e teste rápido Bio-Manguinhos; B. Avaliação de concordância entre Teste rápido Abbott e teste rápido DPP Bio-Manguinhos; C. Avaliação de concordância entre Teste rápido DPP Bio-Manguinhos e teste rápido Bio-Manguinhos.....	40
Tabela 4 - Avaliação da concordância entre os resultados dos testes rápidos e do ELISA para a detecção de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2. A. Avaliação da concordância entre o ELISA e o Teste rápido Abbott; B. Avaliação de concordância entre o ELISA e o teste rápido DPP Bio-Manguinhos; C. Avaliação de concordância entre o ELISA e o teste rápido Bio-Manguinhos	41
Tabela 5 - Avaliação de informações quanto a COVID-19 e os resultados dos testes rápidos para detecção de anticorpos IgM contra o Sars-CoV-2.....	44
Tabela 6 - Avaliação de medidas de prevenção à COVID-19 e os resultados dos testes rápidos para detecção de anticorpos IgM contra o Sars-CoV-2.....	48
Tabela 7 - Avaliação de informações quanto a COVID-19 e os resultados dos testes rápidos e do ELISA para detecção de anticorpos IgG contra o Sars-CoV-2	51
Tabela 8 - Avaliação de medidas de prevenção à COVID-19 e os resultados dos testes rápidos e do ELISA para detecção de anticorpos IgG contra o Sars-CoV-2	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

cDNA	Ácido desoxirribonucleico complementar (<i>complementary deoxyribonucleic acid</i> , em inglês)
COVID-19	Doença do coronavírus (<i>Coronavirus disease</i> , em inglês) 2019
DNA	Ácido desoxirribonucleico (<i>deoxyribonucleic acid</i> , em inglês)
DPP	Plataforma de dupla migração (<i>dual path platform</i> , em inglês)
ECA 2	Enzima de conversão de angiotensina 2
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
E	Envelope
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio (<i>Middle East respiratory syndrome</i> , em inglês)
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (<i>Middle East respiratory syndrome Coronavirus</i> , em inglês)
NAAT	Teste de amplificação de ácido nucleico (<i>Nucleic acid amplification test</i> , em inglês)
N	Nucleocapsídeo
OMS	Organização Mundial da Saúde
RBD	Domínio de ligação ao receptor (<i>receptor-binding domain</i> , em inglês)
RNA	Ácido ribonucleico (<i>ribonucleic acid</i> , em inglês)
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (<i>reverse transcription polymerase chain reaction</i> , em inglês)
RT-qPCR	Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (<i>reverse transcription real time polymerase chain reaction</i> , em inglês)
SARS	Síndrome respiratória aguda grave (<i>severe acute respiratory syndrome</i> , em inglês)
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome respiratória aguda grave (<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus</i> , em inglês)
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome respiratória aguda grave (<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus</i> , em inglês) 2

S

Spike

TR

Teste rápido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 SARS-COV-2	18
2.2 COVID-19	21
2.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	22
2.3.1 Detecção de Ácido Nucléico	24
2.3.2 Detecção de Anticorpos	25
2.3.2.1 Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA)	25
2.3.2.2 Testes Rápidos	27
3 OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4 MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1 DESENHO DO ESTUDO	31
4.2 SELEÇÃO E TAMANHO DA AMOSTRA	31
4.3 COLETA DE AMOSTRAS E DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI SARS-COV-2 ..	32
4.4 TESTES RÁPIDOS	33
4.5 PADRONIZAÇÃO DO ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO (ELISA)	33
4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	34
5 RESULTADOS	36
6 DISCUSSÃO	57
7 CONCLUSÕES	62
REFERÊNCIAS	63
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para responsáveis legais de menores de 18 anos de idade	70
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participantes com idade entre 5 e 11 anos	72
ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participantes com idade entre 12 e 17 anos	73
ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participantes com idade ≥ 18 anos	74

1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 faz parte do grupo de vírus denominado coronavírus. Trata-se de vírus de ácido ribonucleico (RNA) causadores de infecções respiratórias comuns, gastrointestinais e neurológicas em aves e mamíferos (LANA et al, 2020). O SARS-CoV faz parte deste grupo de vírus, o qual foi descoberto em 2002 como agente etiológico da síndrome respiratória aguda grave, assim como o SARS e o MERS-CoV. Este último foi descoberto em 2012, como agente etiológico da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, por isso MERS. O SARS-CoV-2 consiste em um beta coronavírus descoberto mais recentemente (2019) e foi identificado como o causador da síndrome respiratória aguda grave, denominada como doença do coronavírus, também conhecida como COVID-19 (CESPEDES; SOUZA, 2020).

A COVID-19 consiste em uma síndrome respiratória aguda grave que pode atingir outros órgãos como o fígado e o cérebro, dentre outros. Indivíduos infectados com o SARS-CoV-2 podem desenvolver sintomas que vão de quadros leves com dor na garganta, tosse e febre (MCINTOSH; HIRSCH; BLOOM, 2020) até sintomas graves, os quais variam de acordo com alguns fatores, tais como idade, estado imunológico e presença de comorbidades. Tais fatores podem levar o infectado à necessidade de internação médica e até mesmo à unidade de tratamento intensivo para aporte respiratório mecânico. Há ainda os portadores assintomáticos que têm importância no contexto epidemiológico, já que consistem em transmissores em potencial do vírus (CAVALCANTE et al, 2020).

A COVID-19 começou como um pequeno surto em Wuhan, China, no final de 2019 e início de 2020, que evoluiu em uma epidemia na China, propagando-se por vários países desde então. Em 22 de janeiro de 2020, o Comitê de Operações de Emergência foi ativado em nível 1 de alerta, passando para nível 2 em 27 de janeiro e, no dia seguinte, a Organização Mundial de Saúde (OMS) elevou o risco da COVID-19 para alto. Em 30 de janeiro, a OMS declarou como Emergência Internacional, sendo a epidemia declarada como pandemia em 11 de março de 2020 (WHO, 2022). Desde 2019 até meados da primeira semana de abril de 2022, foram confirmados 493,39 milhões de casos em todo o mundo e 6,16 milhões de óbitos decorrentes da COVID-19 (WHO, 2022). No Brasil, desde a primeira notificação em 26 de fevereiro de 2020, até a primeira semana de abril de 2022, foram confirmados 30,09 milhões de casos da COVID-19 e 660,97 mil óbitos (BRASIL; MINISTERIO DA SAÚDE, 2022). Na Bahia, desde o primeiro caso confirmado em 6 de março de 2020 até o mesmo período de 2022, 1,53 milhão de casos foi confirmado e 29,74 mil óbitos em decorrência da doença (BAHIA; SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DA BAHIA, 2022). Em Salvador, desde o primeiro caso da COVID-

19 confirmado em 17 de março de 2020 até a primeira semana de abril de 2022, foram confirmados 266,15 mil casos e 8,14 mil óbitos (BAHIA; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SALVADOR, 2022).

A rápida propagação do SARS-CoV-2 trouxe diversos desafios quanto ao enfrentamento da pandemia instaurada no mundo, tais como a detecção, a prevenção e o controle da infecção, dentre outros. A produção de um método de detecção rápido da infecção foi necessária no cenário de milhões de possíveis pessoas infectadas num curto período. Deste modo, os testes rápidos tornaram-se ferramentas úteis para o diagnóstico da COVID-19, porém, é necessária a avaliação de seu desempenho para garantir a qualidade do método utilizado. Em relação à especificidade é importante destacar que outros coronavírus causadores de doenças em humanos circulam pelos países há anos, podendo levar a respostas cruzadas nos testes utilizados.

Frente a essas possíveis limitações, o presente estudo visa a comparação do desempenho de três testes rápidos (Teste Rápido Panbio™ COVID-19 IgG/IgM – Abbott, Teste Rápido COVID-19 IgM/IgG - Bio-Manguinhos e Teste Rápido DPP® COVID-19 IgM/IgG Bio-Manguinhos) e de um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) *in house* que propõe a detecção de anticorpos específicos contra a proteína *Spike* do SARS-CoV-2. Vale ressaltar que o Teste Rápido Panbio™ COVID-19 IgG/IgM – Abbott foi utilizado em campo, utilizando amostras de sangue total coletado por punção digital, enquanto os demais testes foram realizados em laboratório utilizando amostras de soro dos mesmos participantes da pesquisa.

A comparação do desempenho entre métodos laboratoriais para detecção de anticorpos direcionados ao SARS-CoV-2 desenvolvidos no contexto da pandemia e utilizados em uma localidade quando não havia vacinação e a testagem sorológica dos indivíduos tinha grande importância, tem impacto na vigilância epidemiológica, tal como no fornecimento de informações necessárias para compreender o momento da pandemia e o desenvolvimento das estratégias de vigilância, prevenção e controle desta.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SARS-COV-2

Coronavírus são vírus envelopados de RNA fita simples de sentido positivo, que fazem parte da Família *Coronaviridae*, que é subdivida na subfamília *Orthocoronavirinae*, a qual é composta por quatro gêneros: alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus e deltacoronavirus (V'KOVSKI et al, 2021). Os Coronavírus são capazes de infectar vários tipos de animais, como humanos, outros mamíferos e aves, causando infecções entéricas e respiratórias leves a graves (HU et al, 2021). Os coronavírus que infectam humanos são causadores de vários tipos de doenças respiratórias, desde um resfriado comum, a bronquiolite e pneumonia (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020).

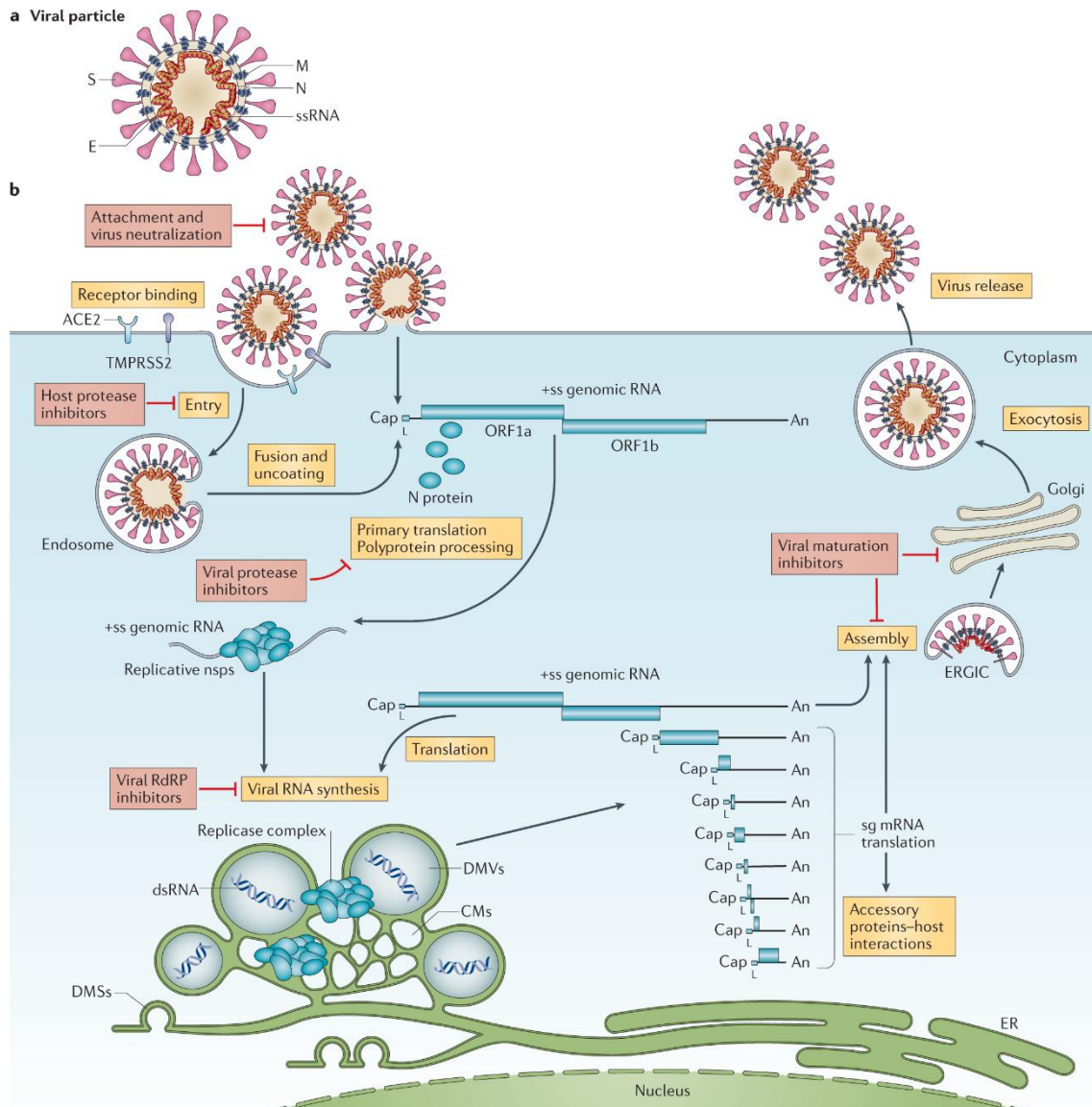
No final de 2002 na China, foram relatados casos de uma doença respiratória sem identificação da causa conhecida, posteriormente, foi descoberto que se tratava de um coronavírus. A doença, em 2003, foi nomeada como síndrome respiratória aguda grave (SARS) e o causador como SARS-CoV (KSI AZEK et al, 2003). Uma década depois, em 2012, no Oriente Médio, a descoberta de outra síndrome respiratória aguda de origem desconhecida levou à identificação de um coronavírus diferente dos demais identificados anteriormente. Esta síndrome foi nomeada como síndrome respiratória do Oriente Médio, e o coronavírus causador como MERS-CoV (GOH; DUNKER; UVERSKY, 2013). Ambos os vírus, que são altamente patogênicos, afetaram humanos e desencadearam doenças no trato respiratório de forma aguda e fatal, caracterizando estes coronavírus emergentes como um problema de saúde pública no início do século XXI (HU et al, 2021), sendo a SARS considerada uma pandemia (ZHOU et al, 2020).

No final do ano de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre um surto de pneumonia incomum em Wuhan, na China (HU et al., 2021). Até o momento desta notificação, a etiologia da doença não havia sido identificada. Porém, posteriormente foi descoberto que o surto era causado por um coronavírus, e, em janeiro de 2020, a OMS decretou a ocorrência da pandemia chamada síndrome respiratória aguda 2 (SARS-2). Devido ao fato desta síndrome ser causada por um coronavírus, em fevereiro de 2020, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, nomeou o coronavírus causador da SARS-2 de SARS-CoV-2 (WANG et al, 2020).

O SARS-CoV-2 — isolado e sequenciado em janeiro de 2020 (ZHOU et al, 2020) —, consiste em um betacoronavírus que apresenta similaridade de aproximadamente 79% com o

SARS-CoV (ZHANG; HOLMES, 2020). O genoma do SARS-CoV-2 compreende 14 fases de leitura aberta. Deste quantitativo, dois terços codificam 14 proteínas não estruturais que compõem o complexo replicase. O outro terço codifica nove proteínas acessórias e quatro proteínas estruturais: *spike* (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) (HARRISON, LIN e WANG, 2020). A proteína S consiste numa glicoproteína de superfície que interage com os receptores da célula hospedeira, possibilitando sua infecção (ZHANG; HOLMES, 2020). A interação desta proteína ocorre de forma específica com receptores da enzima de conversão de angiotensina 2 (ECA 2), os quais são amplamente expressos e distribuídos por vários tecidos, influenciando o tropismo viral e sua patogenicidade (BEYERSTEDT; CASARO; RANGEL, 2020).

Na proteína S há uma porção denominada domínio de ligação ao receptor (RBD) que tem papel fundamental na interação dos receptores na superfície das células hospedeiras, sendo também o principal alvo de anticorpos neutralizantes (HU et al, 2021). Após a fusão com a membrana da célula do hospedeiro (Figura 1), o ciclo de replicação viral se desenvolve, ocorrendo a liberação do RNA genômico do vírus, seguida pelo recrutamento dos ribossomos da célula hospedeira (YANG; ZAO, 2021) e produção de duas poliproteínas virais, que são processadas em dezesseis proteínas não estruturais maduras (YAN et al, 2021). As proteínas estruturais traduzidas são produzidas e montadas, mediadas pelo retículo endoplasmático e pelo complexo de Golgi (MOHAMADIAN et al, 2020), os quais interagem com o RNA genômico encapsulado, brotando no lúmen da vesícula secretora, sendo secretadas para o meio extracelular por exocitose (V'KOVSKI et al, 2021). Mantendo assim o ciclo de infecção, desencadeando a progressão da infecção e o possível estabelecimento da doença (MOHAMADIAN et al, 2020).



a - A partícula viral do coronavírus e suas principais proteínas: spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N). **b** - Ciclo de vida do coronavírus, ligação à célula hospedeira e replicação viral.

Figura 1 - Ciclo de vida do Coronavírus

Fonte: V'KOVSKI et al, 2021

Havendo a ligação e a entrada do SARS-CoV-2, a infecção pode evoluir para doença respiratória grave, a qual pode levar a lesões pulmonares e em outros órgãos e até mesmo o óbito do hospedeiro (V'KOVSKI et al, 2021). Evidências clínicas indicam que as células endoteliais participam da patogênese da COVID-19, diminuindo a integridade da parede vascular, regulando as cascatas de coagulação e mediando a infiltração leucocitária, fazendo da COVID-19 uma doença inflamatória do endotélio (DENG et al, 2021).

2.2 COVID-19

Os casos da COVID-19 foram detectados inicialmente em indivíduos que frequentavam um mercado em Wuhan, China, e que apresentavam sintomas característicos semelhantes à doença respiratória causada pelo SARS-CoV e pelo MERS-CoV (SHI et al, 2020). Por ser uma doença causada por coronavírus iniciada em 2019, esta foi denominada como COVID-19. A COVID-19 surgiu como uma epidemia local na China que rapidamente se disseminou para outros países e continentes do mundo, emergindo como uma pandemia severa que atingiu quase um milhão de casos nos primeiros meses de pandemia (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021). A infecção atingiu mais de 13 milhões de pessoas, ocasionando mais de 3,7 milhões de óbitos após quinze meses desde o início da pandemia deflagrada em março de 2020 (WHO, 2021), estando presente em todos os continentes do globo, totalizando 207 países envolvidos (OUR WORLD IN DATA, 2021).

Tendo como agente etiológico o SARS-CoV-2, a COVID-19 se mostrou como uma pandemia mais severa do que o esperado quando comparada à SARS, que teve aproximadamente 10% de taxa de letalidade e à MERS, com aproximadamente 40% de letalidade. Esta maior gravidade não ocorreu inicialmente devido a sua taxa de 2 a 3% de letalidade, mas por sua proporção de infecção em relação às doenças causadas pelos vírus citados (SHI et al, 2020). A maior taxa de infecção estava relacionada à alta transmissibilidade do SARS-CoV-2, que é transmitido principalmente por meio direto, através de gotículas de saliva ou espirro, e por ser o epitélio da mucosa do trato respiratório superior o local inicial da replicação viral. A transmissão também ocorre pelo contato indireto, ou seja, com objetos contaminados ou no ar, já que, o SARS-CoV-2 se mantém intacto e contagioso em superfícies e em suspensão por até três horas (LOTFIA; HAMBLINC; REZAEI, 2020). Mesmo com medidas não farmacológicas de prevenção, como o isolamento e o distanciamento social, persiste uma elevada taxa de transmissão que pode ser causada tanto pelos doentes graves quanto pelo grande número de assintomáticos, que se apresentam como agentes ativos no ciclo de transmissão do vírus (JIN et al, 2020).

Dentro do contexto dos indivíduos assintomáticos, estes variam de 18 a 31% dos infectados pelo SARS-CoV-2, o que traz diversas implicações dentro do cenário da pandemia causada por este vírus (WONG et al, 2020). Indivíduos assintomáticos se colocam como possíveis transmissores do vírus, como relatado em estudos observacionais no início da pandemia. De fato, indivíduos sadios que entraram em contato com assintomáticos infectaram e desenvolveram a doença (BAI et al, 2020; LUO et al, 2020). A transmissão direta pode ocorrer

durante o período de incubação do vírus, a qual varia de 3 a 24 dias (LAI et al, 2020). Podendo, dentro deste período, o assintomático ser um agente transmissor do vírus, por ser um portador silencioso e não identificado, por, em sua maioria, a busca por infectados serem as pessoas com sinais e sintomas da COVID-19 (GAO; LI, 2020).

Quando presentes, os sintomas da COVID-19 podem variar desde um comprometimento leve do sistema respiratório até o comprometimento grave do trato gastrointestinal, endotelial e de diversos órgãos (JIN et al, 2020). A sintomatologia inicial pode ser semelhante a um resfriado comum, tendo como principais sintomas febre, cefaleia, dispneia, tosse, cansaço e dores musculares (ESAKANDARI et al, 2020). Outros sintomas recorrentes são a perda parcial ou total do olfato e/ou do paladar (GONÇALVES et al, 2020). Há também sintomas menos frequentes, como dor na garganta, confusão mental, sensação de aperto no peito, falta de ar leve e sintomas gastrointestinais, como enjoos, vômito e diarreia (MAJUMDER; MINKO, 2021). Tais sintomas caracterizam a doença de intensidade leve, quando se torna severa os sintomas podem evoluir para danos funcionais dos órgãos, podendo haver lesões no tecido cardíaco, nos rins, no fígado, assim como a síndrome respiratória aguda grave que pode desencadear a diminuição funcional dos pulmões, e em alguns casos, pode levar à morte (TALEGHANI; TAGHIPOUR, 2020).

A variação dos sintomas da COVID-19 pode estar relacionada ao estado de saúde do infectado, idade, imunidade e doenças pré-existentes que estão vinculadas à gravidade do quadro clínico (ALIMOHAMADI et al, 2020). Indivíduos mais jovens costumam ter um quadro mais leve, enquanto os idosos e aqueles com comorbidades como hipertensão e *diabetes mellitus*, evoluem para um quadro mais grave e a óbitos (KUMAR; KHODOR, 2020). Este cenário de variação de sintomas e sua intensidade, e até mesmo da ausência desses sintomas, se apresenta como um desafio dentro do contexto da contenção da disseminação do vírus, do controle da pandemia e do monitoramento e prognóstico da COVID-19 (MAJUMDER; MINKO, 2021).

2.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Diversas técnicas laboratoriais com diferentes abordagens metodológicas podem ser utilizadas no diagnóstico da infecção causada pelo SARS-CoV-2, como a detecção de antígeno através das proteínas virais por meio de testes comercialmente disponíveis, o teste de amplificação de ácido nucléico (NAAT) através do ensaio de reação em cadeia de polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) e a detecção de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2

de forma qualitativa e/ou quantitativa, por métodos como testes rápidos e ELISA (LAI e LAM, 2021). Sendo os ensaios moleculares, como o RT-PCR e o NAAT, métodos que detectam o RNA do vírus antes do desenvolvimento dos sintomas, e os testes sorológicos indicam infecção viral ativa ou passada (Figura 2) (MERCER; SALIT, 2021).

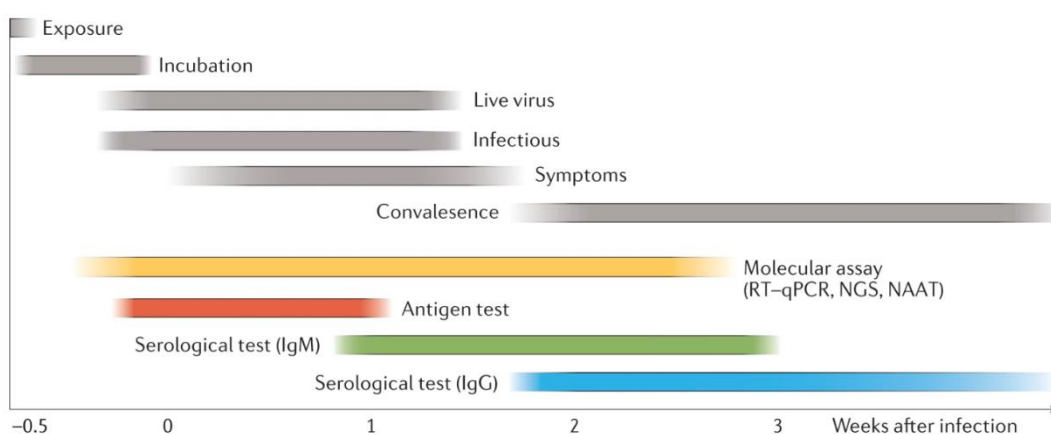


Figura 2 - Estágio da infecção e métodos para o diagnóstico
Fonte: MERCER e SALIT, 2021

Há também exames laboratoriais não específicos, mas que podem ser utilizados para o acompanhamento da progressão da doença, como hemograma para análise do perfil leucocitário do portador, exames bioquímicos, como nível de creatinina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, lactato desidrogenase, dímero D e creatina fosfoquinase para análise das funções renais e hepáticas e o efeito da infecção no organismo do paciente (MOHAMADIAN et al, 2021).

Dentro desse contexto de pandemia, diversos pesquisadores ao redor do mundo trabalharam em prol da adaptação de técnicas existentes, no desenvolvimento de novas formas de diagnóstico e na análise da acurácia destas, a fim de suprir a demanda de testagem com bom custo-benefício, bom desempenho e fácil utilização para contribuir para um possível controle da pandemia (MAJUMDER ; MINKO, 2021).

Para o controle da pandemia, a aplicação de testes em larga escala, a implementação do tratamento apropriado e o isolamento dos infectados são ferramentas fundamentais (VANDENBERG et al, 2021) com o objetivo de mitigar a propagação do vírus, diminuir a incidência da doença e assim evitar o colapso da rede de saúde (MAGNO et al, 2020). Por isso, houve um aumento significativo de investimento em pesquisa e desenvolvimento de testes e métodos diagnósticos da COVID-19 no início da pandemia, priorizando testes rápidos baseados em antígenos do SARS-CoV-2, pelas vantagens em sua aplicabilidade em comparação a

métodos mais complexos (DRAIN, 2022). A praticidade na testagem é uma das muitas dificuldades de desenvolver métodos para diagnóstico e/ou a adaptação de técnicas existentes, tal como, a definição da amostra a ser utilizada, a coleta da mesma, o tempo de coleta em relação ao estágio da doença, entre outros (LA MARCA et al, 2020). Essas dificuldades e os questionamentos sobre como conter uma pandemia e diagnosticar corretamente os doentes com esta em curso, trouxeram aprendizados e respostas que ajudarão no enfrentamento de novas ondas da pandemia e de outras pandemias que poderão surgir (VANDENBERG et al, 2021).

2.3.1 Detecção de Ácido Nucléico

Para a detecção de ácido nucleico do SARS-CoV-2 as tecnologias mais utilizadas são a reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e sua variação em tempo real (RT-qPCR). Para tal, o conhecimento da estrutura do genoma do SARS-CoV-2 (ZHU et al, 2020) possibilitou o desenho dos *primers* específicos e, conseqüentemente, melhores protocolos de diagnóstico da COVID-19. A região do gene que codifica a proteína S foi inicialmente o alvo destas tecnologias pela sua especificidade significativa, porém, com limitada sensibilidade (MOHAMADIAN et al, 2020). A RT-PCR é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da COVID-19, tendo como principal amostra a secreção nasal coletada através do *swab* (MAJUMDER; MINKO, 2021). A RT-PCR é composto pela transcrição reversa do RNA viral em fitas de ácido desoxirribonucleico (DNA) complementar (cDNA), seguida pela amplificação de regiões específicas do cDNA, de acordo com os *primers* utilizados no ensaio (UDUGAMA et al, 2020).

Essa plataforma de diagnóstico é caracterizada pela alta especificidade, porém, a sensibilidade varia de acordo com alguns aspectos do ensaio e da amostra, como a carga viral, a técnica utilizada para extração do RNA e o estágio da doença no período da coleta (MOHAMADIAN et al, 2020). Desta forma, a RT-qPCR, traz como vantagem o fato da amplificação do ácido nucleico e a análise deste ocorrerem ao mesmo tempo, dentro de um sistema fechado, o que diminui a ocorrência de resultados falso-positivos relacionados à contaminação que pode ocorrer durante a etapa de amplificação (TANG et al, 2020). Devido à grande demanda por essa tecnologia, diversos kits foram desenhados. O princípio metodológico deste ensaio baseia-se no alinhamento da sequência e desenho do *primer* e na otimização das condições de reação (UDUGAMA et al, 2020). Porém, a fim de diminuir possíveis variações dos resultados dos testes comercialmente disponíveis no mercado, é necessário manter o

controle das reações, principalmente pelas mutações genéticas que se acumulam nas regiões que são alvo da amplificação (LAI; LAM, 2021).

2.3.2 Detecção de Anticorpos

Testes sorológicos visam a detecção de anticorpos para o monitoramento da infecção e da fase de infecção que se encontra o portador do SARS-CoV-2. Estes testes utilizam como amostra fluidos biológicos como sangue total, soro ou plasma a fim de identificar a presença de anticorpos (MAJUMDER; MINKO, 2021). Os testes sorológicos em relação aos testes moleculares têm menor custo, são mais rápidos em relação ao tempo de análise e maior reprodutibilidade (NUCCETELLI et al, 2020). Em relação à identificação da resposta imune humoral específica contra o SARS-CoV-2, diversos testes foram explorados, sendo o ensaio imunoenzimático (ELISA) um dos mais proeminentes (MAJUMDER; MINKO, 2021).

Dentro do contexto de diagnóstico sorológico da infecção pelo SARS-CoV-2, os testes rápidos são uma ferramenta com o potencial de possibilitar a detecção precoce dos infectados e o consequente isolamento dos casos confirmados de forma mais rápida do que os outros testes laboratoriais, diminuindo assim o tempo de transmissão domiciliar e comunitária (DINNES et al, 2020). Testes rápidos também podem ser utilizados para a detecção qualitativa de antígenos do SARS-CoV-2 a partir de secreções nasofaríngeas (SCOHY et al, 2020). Porém, os mais utilizados são os testes rápidos que visam a identificação de anticorpos específicos anti-SARS-CoV-2 a partir de sangue total capilar obtido por punção digital (PRAZUCK et al, 2020).

2.3.2.1 Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA)

O ELISA é um imunoensaio que se baseia no conceito da reação de ligação do antígeno com o anticorpo, através da interação química entre estes. O ELISA possibilita a análise qualitativa e quantitativa de forma sensível e específica, detectando o antígeno e/ou o anticorpo alvo do ensaio através da marcação por enzimas, por isso é denominado como imunoensaio enzimático, sendo as enzimas mais utilizadas a fosfatase alcalina e β -galactosidase (SAKAMOTO et al, 2018). Os testes de ELISA foram desenvolvidos em vários formatos, mas independentemente do tipo, anticorpos ou antígenos são imobilizados numa matriz de fase sólida na etapa denominada de sensibilização (RAO, KAPILA; GUPTA, 1997).

Existem diversos tipos de ELISA, sendo os principais: i) o ELISA direto, que é utilizado para detectar o antígeno através de diluições da amostra onde há o anticorpo que se ligará a

este; ii) o ELISA indireto, utilizado primariamente para a detecção de anticorpos, onde o antígeno estará na placa para ser ligado a estes; e o iii) ELISA competitivo que é uma reação onde há a competição entre os alvos - antígeno ou anticorpo -, contidos na amostra e alvos marcados com enzima, contra o antígeno ou anticorpos imobilizados correspondente ao alvo do ensaio (SAKAMOTO et al, 2018). Nos ELISA direto e indireto há o uso de um conjugado anti-anticorpo marcado com uma enzima (RAO; KAPILA; GUPTA, 1997).

Devido à grande demanda por tecnologias específicas, rápidas e acessíveis para o diagnóstico da COVID-19, uma grande quantidade de testes para detecção de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 foram desenvolvidos (PRAZUCK et al, 2020). Os testes diagnósticos desenvolvidos têm características diferentes quanto ao seu desempenho, onde a maioria tem somente resultado qualitativo, mas, alguns como o ELISA podem fornecer também informações quantitativas quanto a resposta imune humoral do sujeito sob teste (ROY et al, 2020).

Vários tipos de alvo foram utilizados no desenvolvimento de ELISA para diagnóstico com soro humano, sendo esses alvos antígenos como a proteína N, a proteína S e o domínio de ligação ao receptor S, chamado de RBD. Porém, quando comparados entre si, os testes com a proteína N apresentam considerável reação cruzada com outros coronavírus, mas, quando utilizadas as proteínas S ou a porção RBD, a especificidade é maior (WERNIKE et al, 2020). Outra vantagem da utilização da proteína S para um teste de ELISA específico para SARS-CoV-2 é que este pode ser utilizado para detecção de resposta imune humoral de pessoas vacinadas contra este vírus, uma vez que, a maioria das plataformas vacinais contra o SARS-CoV-2 visam a expressão dessa proteína (KRÄHLING et al, 2021).

Pessoas infectadas com o SARS-CoV-2 costumam desenvolver anticorpos específicos, do tipo IgM, contra a proteína S entre o quarto e o oitavo dia do início da infecção (ZHOU et al, 2020). Porém, a soroconversão pode não ocorrer no período entre uma e três semanas do início dos sintomas, limitando a sua utilização no diagnóstico da infecção aguda (FREEMAN et al, 2020). Dessa forma, este tipo de teste é recomendado para triagem de indivíduos recuperados da COVID-19, para doação de plasma convalescente, estudos de soroprevalência e monitoramento de contactantes e indivíduos vacinados contra o SARS-CoV-2 (TOZETTO-MENDOZA et al, 2021).

O teste de ELISA pode ser rapidamente ampliado e automatizado para testagem de milhares de amostras num curto período, possibilitando respostas quantitativas referentes à imunidade de indivíduos expostos ao SARS-CoV-2 (ROY et al, 2020). O período de desenvolvimento do ELISA e o seu lançamento no mercado é relativamente curto, havendo

validação antes deste, além da validação do fabricante, há estudos de verificação independentes antes da aprovação para o uso do teste (KHARLAMOVA et al, 2021). Essa verificação e validação independentes são essenciais para o melhor entendimento de como esses testes funcionam antes de serem utilizados na prática laboratorial e clínica (TRÉ-HARDY et al, 2020). Uma vez que, testes sorológicos são utilizados como ferramenta para o estudo e entendimento da imunidade humoral da população contra o SARS-CoV-2, é importante verificar a real especificidade desses testes, podendo utilizar amostras do período anterior à pandemia para comparação dos resultados (KHARLAMOVA et al, 2021).

2.3.2.2 Testes Rápidos

Os testes rápidos ou imunocromatográficos são oriundos de uma técnica que foi desenvolvida no final da década de 1960, objetivando a detecção de antígenos presentes no sangue, análise de característica bioquímica bacteriana (QADRI; De SILVA; ZUBAIRI, 1980; QADRI et al, 1981) e, atualmente, foi adaptada para método de diagnóstico rápido para infecções (CHOE et al, 2020). Os testes rápidos se mostraram como uma importante ferramenta na detecção e controle da disseminação de vírus como o H1N1, causador de uma pandemia em 2009 (YU et al, 2018), também como um aliado na detecção da meningite e da encefalite, doenças com importância na saúde pública tanto relacionado a sua morbidade e mortalidade (FLEISCHER; ARONSON, 2020). Os testes rápidos também foram importantes para análise de resposta imune humoral contra o vírus da dengue (ECHEGARAY et al, 2021). Atualmente, a principal aplicação desse método é no diagnóstico rápido, ágil e efetivo de doenças infectocontagiosas em laboratórios e unidades de saúde, possibilitando o manejo adequado dos infectados (BOUZID et al, 2021).

As vantagens dos testes rápidos incluem a facilidade da sua utilização, sua capacidade de expressar resultados qualitativos e visualmente interpretáveis (BOUASSA et al, 2020), gerando rapidez nas respostas como medidas de tratamento e isolamento do infectado (STÜRENBURG; JUNKER, 2009). O teste rápido pode ser realizado na beira do leito, é de fácil execução, não necessita de maquinários ou automação para realização e a interpretação do resultado é simples (CHOE et al, 2020). Algumas desvantagens do teste rápido são o aumento do risco de infecção do profissional que efetua o teste (STÜRENBURG; JUNKER, 2009) e a dependência do tempo de duração da infecção no indivíduo e da produção dos antígenos e/ou anticorpos. As limitações dos resultados falso-negativos no teste rápido podem ser superadas

ao utilizar este conjuntamente com outros métodos mais sensíveis, como o ELISA (CHOE et al, 2020).

Dentro do contexto de uma epidemia ou pandemia, a testagem é uma ferramenta necessária para conter o surto ao identificar os infectados e rastrear seus contactantes, limitando assim os possíveis agentes ativos na cadeia de transmissão do vírus (CIOTTI et al, 2021). Dessa forma, na pandemia do SARS-CoV-2, testes com alta sensibilidade e especificidade são essenciais para tais ações e para condução das consequentes medidas de controle da pandemia. Por isso, diversos fabricantes desenvolveram testes rápidos que tem como alvo a detecção de proteínas virais do SARS-CoV-2 (SCOHY et al, 2020).

O desempenho analítico dos testes rápidos depende da carga viral do infectado, da qualidade do teste e do processamento da amostra (SCOHY et al, 2020). Na infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre variação na detecção de acordo com a presença e intensidade dos sintomas (DINESS et al, 2020). Neste caso, há possibilidade de resultados falso-negativos, que tornam o método uma importante ferramenta de triagem, mas não de exclusão da suspeita diagnóstica (ONG et al, 2020). Por outro lado, o método é vantajoso pela possibilidade de rápido diagnóstico, acelerando as ações em locais como emergências hospitalares (ONG et al, 2020) e o uso em locais de triagem e de pontos de testagem para soro vigilância (DIAO et al, 2021).

Sendo assim, um teste rápido para detecção de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 é uma boa escolha para um diagnóstico rápido, simples e com ótima sensibilidade para a detecção da infecção (LI et al, 2020). Uma vez que anticorpos específicos podem ser detectados no sangue a partir de testes rápidos, sendo a imunoglobulina M (IgM) produzida entre 3 e 6 dias após o início dos sintomas, indicar a fase aguda da infecção, e a imunoglobulina G (IgG) produzida em média após 7 dias do início dos sintomas, indicar a fase convalescente da infecção (PARADISO et al, 2020). A IgM é caracterizada como a linha de defesa primária durante infecções, antecedendo a geração da resposta adaptativa, e a IgG é caracterizada como uma resposta imune de longa duração e memória imunológica (LI et al, 2020).

O monitoramento da resposta imune dos infectados a partir de testes rápidos é essencial em locais onde haja limitações de instalações laboratoriais para realização de testes moleculares e sorológicos mais complexos (BATRA et al, 2020). Em adição, a detecção de anticorpos IgM indicam exposição recente ao vírus e anticorpos IgG podem indicar a exposição ao vírus em um período anterior ao presente. Dessa forma, a detecção de ambas as classes de anticorpos fornece dados e informações sobre o decorrer da infecção viral no contexto pandêmico (LI et al, 2020).

Por conta do alto grau de mutação genética do SARS-CoV-2, característica dos coronavírus, (YANG; RAO, 2021), podem ocorrer alterações em resultados de testes diagnósticos que visam a detecção de proteínas do vírus. Os testes sorológicos indiretos sofrem menor impacto da variação antigênica ocasionada pelas constantes mutações. Contudo, avaliação do desempenho diagnóstico dos testes indiretos deve ser frequentemente monitorada, pois desempenham importante papel na cadeia diagnóstica e variação no seu desempenho pode levar a resultados falso-negativos (RANJAN et al, 2021). Outra vantagem dos TRs é que quando foram comparados resultados sorológicos e moleculares de amostras dos mesmos indivíduos em um estudo realizado por Batra (2020), houve grande concordância entre os achados.

Diversos estudos buscam avaliar o desempenho diagnóstico dos testes rápidos sorológicos disponíveis no mercado, a fim de entender sua aplicação na realidade clínica e epidemiológica, baseando-se na experiência anterior com outras epidemias com outros coronavírus e na pandemia atual (PARADISO et al, 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o desempenho de métodos laboratoriais de detecção de anticorpos dos tipos IgM e IgG contra o SARS-CoV-2 em uma subamostra da população de Salvador - Bahia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a detecção de anticorpos dos tipos IgM e IgG contra o SARS-CoV-2 em uma subamostra da população de Salvador por três testes rápidos diferentes e um ensaio imunoenzimático (ELISA);
- Avaliar as características clínicas e epidemiológicas dos participantes da pesquisa em relação ao desempenho dos métodos sorológicos de detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 utilizados;
- Padronizar um ELISA *in house* para detecção de anticorpos do tipo IgG contra a proteína *Spike* do SARS-CoV-2.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de avaliação do desempenho diagnóstico de quatro testes diagnósticos, onde foram avaliadas amostras de 580 indivíduos, coletados de uma subamostra da população do município de Salvador – BA (CAAE: 38468920.0.0000.0040), no período de novembro de 2020 a janeiro de 2021, anterior ao início da vacinação contra o SARS-CoV-2 no Brasil.

Dessa forma, foram obtidas amostras de soro de indivíduos com resultados positivos e negativos para IgM e/ou IgG pelo Teste Rápido Panbio™ COVID-19 IgG/IgM – Abbott realizado em campo, bem como seus contactantes, durante a realização de um inquérito epidemiológico. Este inquérito epidemiológico foi realizado nos doze distritos sanitários que compõem o município de Salvador. Neste estudo, todas as amostras de soro coletadas foram testadas em laboratório posteriormente com outros testes diagnósticos.

4.2 SELEÇÃO E TAMANHO DA AMOSTRA

O período de recrutamento de participantes para este estudo ocorreu entre novembro de 2020 a janeiro de 2021, período anterior ao início da campanha de vacinação contra o SARS-COV-2. As amostras dos indivíduos avaliados no inquérito de soro prevalência foram selecionadas aleatoriamente, por conglomerados (em quatro estágios: setor censitário, rua, domicílio e indivíduo), em cada um dos doze distritos sanitários. Para tanto, primeiro, para cada um dos doze distritos sanitários foram selecionados aleatoriamente dez setores censitários (total de 120 setores censitários na cidade). Segundo, em cada um dos setores censitários selecionados, foram sorteadas cinco ruas (total de 600 ruas na cidade; 50 ruas por distrito sanitário). Terceiro, em cada rua escolhida, foram selecionados cinco domicílios (onde inicialmente foram objetivados 3000 domicílios na cidade; 25 domicílios por setor censitário; 250 domicílios por distrito sanitário). Porém, por diversos fatores, o número de domicílios inicial não foi alcançado, dessa forma, foram incluídos 2654 domicílios.

A seleção dos cinco domicílios de cada rua selecionada foi realizada em campo e seguiu o seguinte processo de seleção sistemática: inicialmente foi identificado um dos pontos de início da rua no setor censitário e o primeiro imóvel residencial localizado no início da rua, do lado direito foi selecionado. A partir daí, a cada intervalo de três imóveis do mesmo lado direito da

rua, até um total de cinco imóveis por rua foram selecionados. Quando a rua terminava antes da seleção dos cinco imóveis residenciais, foi retomado o mesmo procedimento pelo lado esquerdo da rua. Quando o imóvel selecionado não era residencial ou não foi encontrado pelo menos um morador no momento da visita, o imóvel foi substituído pelo próximo imóvel residencial. Quando o imóvel selecionado era um edifício, foi selecionado apenas o primeiro apartamento do primeiro andar para participar; quando nenhum morador estava presente no apartamento selecionado no momento da visita, foi passado para o segundo apartamento do primeiro andar e quando necessário para o terceiro apartamento e assim sucessivamente até que fosse encontrado algum apartamento com pelo menos um morador presente. Por fim, no quarto estágio, foi sorteado um indivíduo por domicílio, entre aqueles presentes no momento da visita, para participar da amostra. Os participantes do estudo precisavam cumprir os seguintes critérios: 1) ter idade ≥ 5 anos; 2) residir no domicílio sorteado, ou seja, dormir pelo menos quatro vezes por semana no domicílio, desde o início do mês de março; e 3) estar presente no domicílio no momento da visita da equipe de pesquisa. A assinatura do consentimento livre e esclarecido foi obtida antes de qualquer atividade relacionada ao estudo, de acordo com a idade do participante, houve a assinatura do responsável legal (ANEXOS A, B, C e D).

4.3 COLETA DE AMOSTRAS E DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-SARS-COV-2

Em todos os participantes do presente estudo foi empregada a detecção de anticorpos em sangue total obtido por punção digital, usando o teste rápido da fabricante Abbott denominado Panbio™ COVID-19 IgG/IgM *Rapid Test Device* durante a avaliação em campo. Este teste utiliza a tecnologia de imunocromatografia de fluxo lateral para detectar qualitativamente (e separadamente) a presença de anticorpos IgM e IgG contra o SARS-CoV-2. O registro do resultado do teste rápido foi realizado por meio de questionário eletrônico usando um *software* para registro eletrônico de dados.

Os indivíduos que resultaram positivo no teste rápido foram selecionados ($n = 414$) para coleta de sangue, assim como seus contactantes que estavam presentes na residência no momento da coleta e que aceitaram participar do estudo. De cada um destes participantes foi coletado o sangue por punção venosa em tubo sem anticoagulante (10 mL). O sangue em tubo sem anticoagulante foi utilizado para obtenção de soro e realização de ELISA para detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2. As coletas foram realizadas por técnicos de laboratório ou farmacêuticos bioquímicos devidamente treinados e com habilitação para a realização de flebotomia.

O sangue coletado foi acondicionado e transportado em caixas refrigeradas para o Instituto Gonçalo Moniz – Fiocruz Bahia, onde foi processado conforme a indicação para cada material biológico. O sangue em tubo sem anticoagulante foi centrifugado e as alíquotas de soro obtidas foram armazenadas a -20 °C. As amostras de soro foram processadas e submetidas ao teste de ELISA *in house* específico para mensurar anticorpos da classe IgG contra a proteína *Spike* do SARS-CoV-2 que foi padronizado no Laboratório de Interação Parasito-Hospedeiro e Epidemiologia (LaIPHE), no Instituto Gonçalo Moniz – Fiocruz Bahia.

Com as amostras de soro também foram realizados os testes rápidos: Teste Rápido DPP® COVID-19 IGM/IGG Bio-Manguinhos e Teste Rápido COVID-19 IGM/IGG - Bio-Manguinhos, conforme recomendações dos fabricantes.

4.4 TESTES RÁPIDOS

O teste rápido Panbio™ COVID-19 IgG/IgM – Abbott, consiste em um teste imunocromatográfico de fluxo lateral, que identifica de forma qualitativa anticorpos do tipo IgM e IgG direcionados à proteína N do SARS-CoV-2 (ABBOTT, 2021). A sensibilidade é de 95,8% e a especificidade 94% (ABBOTT, 2021). O TR COVID-19 IgM/IgG - Bio-Manguinhos, consiste em um teste imunocromatográfico de fluxo lateral, tendo como proteína alvo uma mistura de antígenos do SARS-CoV-2, dessa forma, o teste identifica de forma qualitativa anticorpos direcionados a estes antígenos. A sensibilidade é de 90% e a especificidade 100% (BIO-MANGUINHOS, 2020). O TR DPP® COVID-19 IgM/IgG Bio-Manguinhos, consiste em um teste imunocromatográfico de plataforma de dupla migração (*dual path platform*, em inglês), que detecta de forma qualitativa e quantitativa anticorpos específicos direcionados ao SARS-CoV-2, tendo como proteína alvo uma mistura de antígenos desse vírus. Sendo a sensibilidade e a especificidade 100%. A leitura do título de anticorpos presente na amostra testada é efetuada através do equipamento Micro Leitor DPP® (BIO-MANGUINHOS, 2020). Os três testes rápidos podem ser utilizados em amostras de sangue total, soro e plasma, por punção digital ou venosa.

4.5 PADRONIZAÇÃO DO ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO (ELISA)

O ensaio imunoenzimático (ELISA) *in house* foi padronizado no LaIPHE, onde foram utilizadas diluições diferentes do anticorpo primário (amostra testada) e do anticorpo secundário (anticorpo conjugado) com amostras caracterizadas como positivas e negativas para

a presença de anticorpos direcionados ao SARS-CoV-2. Foram feitas combinações de duas diluições de anticorpo primário, sendo elas 1:40 e 1:100, com duas diluições de anticorpo secundário, sendo elas 1:500 e 1:1000. Ao avaliar os resultados do ensaio, foi definido que a diluição 1:40 do anticorpo primário e 1:5000 do anticorpo secundário seriam os parâmetros definitivos do teste. O ensaio é composto das etapas de sensibilização, bloqueio, plaqueamento do anticorpo primário, plaqueamento de anticorpo secundário e revelação.

Para a etapa de sensibilização, foi utilizado como antígeno a proteína *spike* do SARS-CoV-2 (ALVIM et al, 2020; ALVIM et al, 2021), a 150 ng/mL, diluída em tampão fosfato salino (PBS) 1x, em microplaca de poliestireno *high binding* convencional, *overnight*, em temperatura ambiente. Para a etapa de bloqueio, foi utilizada a solução de bloqueio, composta por PBS 1x, 0,02% de Tween 20, 1% de BSA e 5% de leite desnatado, por duas horas. Para a etapa de plaqueamento do anticorpo primário, foram utilizadas as amostras de soro dos participantes na diluição de 1:40, diluído em solução de diluição, composta por PBS 1x, 0,02% de Tween 20, 0,25% de BSA e 5% de leite desnatado, por duas horas. Para a etapa de plaqueamento do anticorpo secundário, foi utilizado o anticorpo anti-IgG conjugado à peroxidase na diluição 1:5.000, diluído na mesma solução de diluição do anticorpo primário, por uma hora e meia. Para a etapa de revelação, foi utilizado o substrato tetrametilbenzidina (TMB) por dez minutos e finalizado com a solução de parada de ácido sulfúrico a 2N. Entre as etapas de bloqueio, plaqueamento e revelação, as placas foram lavadas 5x com a solução de lavagem, composta por PBS 1x e 0,02% de Tween 20. Para a leitura do ensaio, foi utilizado um espectrofotômetro leitor de microplacas, com os parâmetros de 450 nm de comprimento de onda, com redução de 655 nm.

4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para a análise da concordância dos resultados dos testes avaliados foi utilizado o teste de concordância *Kappa* simples de Cohen usando o *software* GraphPad. A escala do índice de Kappa de Cohen utilizada foi: <0,00 sem concordância; 0,00 - 0,20 pouca concordância; 0,21 - 0,40 boa concordância; 0,41 - 0,60 concordância moderada; 0,61 - 0,80 concordância considerável; 0,81 - 1,00 concordância quase perfeita.

Para a análise da diferença entre os resultados dos testes avaliados foi utilizado o teste de McNemar, usando o *software* STATA 12.0 (StataCorp LP, Texas, EUA). Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

Para a análise de associação entre ter um resultado positivo nos testes diagnósticos e exposição ao risco de infecção pelo SARS-CoV-2 e medidas de prevenção foi calculado o *odds ratio* usando o *software* GraphPad.

5 RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo 580 indivíduos, tendo o sexo feminino como maioria dentre estes (68,6%), a faixa etária predominante foi entre 40 e 59 anos (37,7%), a raça da maioria dos participantes foi parda (51%), a maior parte tinha ensino médio (50,1%), a maioria dos participantes se declarou solteiro (a) (48,3%), tendo em sua residência de 3 a 4 pessoas (50,9%) e declararam que não praticavam atividade trabalhista remunerada (53,4%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas do(a)s participantes do estudo.

Características Sociodemográficas	n (%)
SEXO (n= 580)	
Feminino	398 (68,6)
Masculino	182 (31,4)
IDADE (n = 576)*	
5 – 19 anos	51 (8,9)
20 – 39 anos	158 (27,4)
40 – 59 anos	217 (37,7)
≥ 60 anos	150 (26)
COR/RAÇA (n = 579)*	
Amarelo	7 (1,3)
Branco	47 (8,1)
Indígena	2 (0,3)
Pardo	295 (51)
Preto	222 (38,3)
Não Sabe	6 (1)
ESCOLARIDADE (n = 579)*	
Ensino Básico	196 (33,9)
Ensino Médio	290 (50,1)
Nível Superior Completo	55 (9,5)
Nível Superior Incompleto	28 (4,8)
Nunca Estudou	10 (1,7)
ESTADO CIVIL (n = 579)*	
Casado (a)	198 (34,2)
Divorciado (a) ou Separado (a)	23 (4)
Solteiro (a)	280 (48,3)
União Estável	37 (6,4)
Viúvo (a)	41 (7,1)
NÚMERO TOTAL DE RESIDENTES NA CASA (n = 385)*	
1 - 2	137 (35,6)
3 - 4	196 (50,9)
5 - 8	51 (13,2)
> 9	1 (0,3)
ATIVIDADE TRABALHISTA REMUNERADA (n = 579)*	
Sim	270 (46,6)
Não	309 (53,4)

*Não houve resposta para esta variável para alguns participantes.

Fonte: Elaborado pela autora

Na figura 3 estão representadas as frequências dos resultados positivos dos métodos diagnósticos avaliados para a detecção de anticorpos IgM e IgG contra o SARS-CoV-2. Quanto

à detecção de anticorpos do tipo IgM, o TR Abbott detectou como positivos 137 dos 580 participantes (23,6%). O TR Bio-Manguinhos teve 40,9% de positividade, detectando como positivo 237 dos 580 participantes e o TR DPP Bio-Manguinhos detectou como positivo 79 dos 580 participantes (13,6%). Quanto à detecção de anticorpos do tipo IgG, o TR Abbott detectou como positivo 277 dos 580 participantes (47,8%), o TR Bio-Manguinhos teve 41,7% de positividade, detectando como positivo 242 dos 580 participantes, e o TR DPP Bio-Manguinhos detectou como positivo 171 dos 580 participantes (29,5%). O ELISA teve 52,9% de positividade, detectando como positivo 307 dos 580 participantes. Estas diferenças entre os resultados dos testes avaliados foram significativas pelo teste de McNemar ($p < 0,05$).

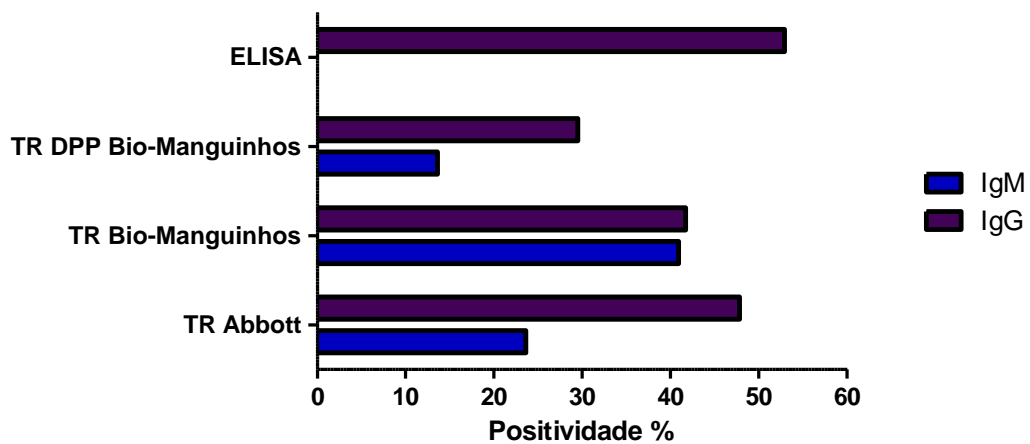


Figura 3 - Frequência dos resultados dos métodos diagnósticos avaliados para a detecção de anticorpos IgM e IgG contra o SARS-CoV-2 realizados em amostras de 580 indivíduos de Salvador - BA.

Fonte: Elaborado pela autora

Na Tabela 2 (A, B e C) estão descritas as análises de concordância entre os resultados dos testes rápidos para a detecção de anticorpos do tipo IgM. Quando foram comparados os resultados positivos e negativos obtidos utilizando o TR Abbott e o TR Bio-Manguinhos (A), observamos que houve concordância de 61 resultados positivos e de 267 negativos entre os testes, com coeficiente de concordância de *Kappa* simples de 0,04, indicando uma concordância ruim entre os testes rápidos avaliados. Quando foram comparados os resultados positivos e negativos obtidos utilizando o TR Abbott e o TR DPP Bio-Manguinhos (B), observamos que houve concordância de 34 resultados positivos e 398 negativos entre os testes, com coeficiente de concordância de *Kappa* simples de 0,17, indicando uma concordância ruim entre os testes rápidos avaliados. Quando comparados os resultados positivos e negativos obtidos utilizando o

TR DPP Bio-Manguinhos e TR Bio-Manguinhos (C), observamos que houve concordância de 59 resultados positivos e 323 negativos entre os testes, com coeficiente de concordância de *Kappa* simples de 0,21, indicando uma concordância fraca entre os testes rápidos avaliados.

Tabela 2 - Avaliação da concordância entre os resultados dos testes rápidos para a detecção de anticorpos IgM contra o SARS-CoV-2. A. Avaliação da concordância entre Teste rápido Abbott e teste rápido Bio-Manguinhos; B. Avaliação de concordância entre Teste rápido Abbott e teste rápido DPP Bio-Manguinhos; C. Avaliação de concordância entre Teste rápido DPP Bio-Manguinhos e teste rápido Bio-Manguinhos.

(A)

TR ABBOTT	TR BIO-MANGUINHOS		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	61	76	137
Negativo	176	267	443
Total	237	343	580

Kappa simples = 0,04

(B)

TR ABBOTT	TR DPP BIO-MANGUINHOS		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	34	103	137
Negativo	45	398	443
Total	79	501	580

Kappa simples = 0,17

(C)

TR DPP BIO-MANGUINHOS	TR BIO-MANGUINHOS		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	59	20	79
Negativo	178	323	501
Total	237	343	580

Kappa simples = 0,21

Fonte: Elaborado pela autora

Quanto a concordância entre os testes rápidos para a detecção de anticorpos do tipo IgG (Tabela 3), quando foram comparados os resultados positivos e negativos obtidos utilizando o TR Abbott e o TR Bio-Manguinhos (A), observamos que houve concordância de 201 resultados positivos e de 262 negativos entre os testes, com Coeficiente de Concordância de *Kappa* simples de 0,59, indicando uma concordância moderada entre os testes rápidos avaliados. Quando foram comparados os resultados positivos e negativos obtidos utilizando o TR Abbott e o TR DPP Bio-Manguinhos (B), observamos que houve concordância de 129 resultados positivos e 261

negativos entre os testes, com coeficiente de concordância de *Kappa* simples de 0,33, indicando uma concordância fraca entre os testes rápidos avaliados. Quando comparados os resultados positivos e negativos obtidos utilizando o TR DPP Bio-Manguinhos e TR Bio-Manguinhos (C), observamos que houve concordância de 146 resultados positivos e 313 negativos entre os testes, com coeficiente de concordância de *Kappa* simples de 0,55, indicando uma concordância moderada entre os testes rápidos avaliados.

Tabela 3 - Avaliação da concordância entre os resultados dos testes rápidos para a detecção de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2. A. Avaliação da concordância entre Teste rápido Abbott e teste rápido Bio-Manguinhos; B. Avaliação de concordância entre Teste rápido Abbott e teste rápido DPP Bio-Manguinhos; C. Avaliação de concordância entre Teste rápido DPP Bio-Manguinhos e teste rápido Bio-Manguinhos.

(A)

TR ABBOTT	TR BIO-MANGUINHOS		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	201	76	277
Negativo	41	262	303
Total	242	338	580

Kappa simples = 0,59

(B)

TR ABBOTT	TR DPP BIO-MANGUINHOS		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	129	148	277
Negativo	42	261	303
Total	171	409	580

Kappa simples = 0,33

(C)

TR DPP BIO-MANGUINHOS	TR BIO-MANGUINHOS		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	146	25	171
Negativo	96	313	409
Total	242	338	580

Kappa simples = 0,55

Fonte: Elaborado pela autora

Na tabela 4 (A, B e C) estão descritas as análises de concordância entre os resultados dos testes rápidos e do ELISA para a detecção de anticorpos do tipo IgG. Quando foram comparados os resultados positivos e negativos obtidos o ELISA e o TR Abbott (A), observamos que houve concordância de 223 resultados positivos e de 219 negativos entre os

testes, com coeficiente de concordância de *Kappa* simples de 0,52, indicando uma concordância moderada entre o ELISA e o teste avaliado. Quando foram comparados os resultados positivos e negativos obtidos entre o ELISA e o TR DPP Bio-Manguinhos (B), houve concordância de 152 resultados positivos e de 254 negativos entre os testes, com coeficiente de concordância de *Kappa* simples de 0,41, indicando uma concordância moderada entre o ELISA e o teste avaliado. Quando foram comparados os resultados positivos e negativos obtidos entre o ELISA e o TR Bio-Manguinhos (C), houve concordância de 229 resultados positivos e de 260 negativos entre os testes, com coeficiente de concordância de *Kappa* simples de 0,69, indicando uma concordância considerável entre o ELISA e o teste avaliado.

Tabela 4 - Avaliação da concordância entre os resultados dos testes rápidos e do ELISA para a detecção de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2. A. Avaliação da concordância entre o ELISA e o Teste rápido Abbott; B. Avaliação de concordância entre o ELISA e o teste rápido DPP Bio-Manguinhos; C. Avaliação de concordância entre o ELISA e o teste rápido Bio-Manguinhos.

(A)

ELISA	TR ABBOTT		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	223	84	307
Negativo	54	219	273
Total	277	303	580

Kappa simples = 0,52

(B)

ELISA	TR DPP BIO-MANGUINHOS		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	152	155	307
Negativo	19	254	273
Total	171	409	580

Kappa simples = 0,41

(C)

ELISA	TR BIO-MANGUINHOS		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	229	78	307
Negativo	13	260	273
Total	242	338	580

Kappa simples = 0,69

Fonte: Elaborado pela autora

Na Tabela 5 estão expostos os resultados dos testes rápidos avaliados para identificação de anticorpos do tipo IgM em relação às perguntas efetuadas no campo aos participantes do

estudo durante sua inclusão. Entre os participantes que acreditavam terem tido COVID-19 (n = 187) antes da participação no inquérito epidemiológico, o teste rápido que teve maior número de resultados positivos foi o TR Bio-Manguinhos (57,2%). O TR Abbott e o TR DPP Bio-Manguinhos detectaram em torno de 20% dos avaliados que achavam ter tido COVID. Dos 53 participantes que responderam que foram clinicamente diagnosticados com COVID-19, o teste rápido com maior número de resultados positivos foi o TR Abbott (64,1%), os outros dois detectaram 18,9% destes indivíduos. Dos 187 participantes que achavam que tiveram COVID-19, 14 informaram que tinham tido sintomas há menos de 1 mês do momento da inclusão no estudo, dentre estes o TR Bio-Manguinhos foi o teste com o maior número de resultados positivos (50%). Dentre os 580 participantes, 86 informaram que efetuaram algum teste para diagnóstico da COVID-19 anteriormente, dentre estes, o teste rápido com o maior número de resultados positivos também foi o TR Bio-Manguinhos (52,3%). Quando questionados se por conta dos sintomas suspeitos da COVID-19 foi necessário buscar atendimento médico, 339 participantes responderam, dentre estes, 84 disseram que sim. O teste rápido que apresentou o maior número de resultados positivos foi o TR Bio-Manguinhos (48,8%). Sobre o atendimento médico, foi perguntado se a internação por mais de 24h foi necessária. Dos 85 respondentes, 6 responderam positivamente. Neste caso, o TR Bio-Manguinhos foi o teste rápido com o maior número de resultados positivos (66,7%).

Em relação a possível contato com algum indivíduo infectado, 386 participantes responderam que algum morador de sua casa apresentou sintomatologia compatível com COVID-19. Deste quantitativo, 122 afirmaram que sim. O TR Bio-Manguinhos detectou 55,7% dos participantes como positivos. Ainda no contexto de contactante, foi perguntado se alguém da residência teve diagnóstico da COVID-19. Dos 387 participantes que responderam à pergunta, 102 afirmaram que sim. Novamente o TR Bio-Manguinhos foi o teste com maior percentual de detecção (58,8%). Dentro do contexto de possível contactante, foi questionado se poderia ter havido algum contato com alguém com suspeita ou com diagnóstico da COVID-19 no ambiente fora da moradia do participante. Dentre os 160 que disseram que sim, o TR Bio-Manguinhos detectou 42,5% destes como positivos.

Em relação a detecção de IgM, os indivíduos com suspeita de terem tido COVID-19, apresentaram 2,75 vezes mais chance de apresentarem um resultado de TR Bio-Manguinhos positivo (IC 1,920 - 3,934), e 1,75 vez de ter o TR DPP Bio-Manguinhos positivo (IC 1,078 - 2,850). Os indivíduos com diagnóstico médico da COVID-19, apresentaram 2,85 vezes mais chance de ter TR Bio-Manguinhos positivo (IC 1,581 - 5,128). Aqueles com diagnóstico laboratorial da COVID-19, apresentaram 1,72 vez mais chance de ter um resultado de TR Bio-

Manguinhos positivo (IC 1,089 - 2,736), e 1,87 vez de ter o TR DPP Bio-Manguinhos positivo (IC 1,047 - 3,372). Os indivíduos que tiveram contato com pessoas que apresentaram sintomas suspeitos da COVID-19, apresentaram 1,84 vez mais chance de ter um resultado de TR Bio-Manguinhos positivo (IC 1,198 - 2,851). Quando este contato foi com pessoas da mesma residência do indivíduo analisado, este apresentou 2,11 vezes mais chance de ter um resultado de TR Bio-Manguinhos positivo (IC 1,333 - 3,345).

Tabela 5 - Avaliação de informações quanto a COVID-19 e os resultados dos testes rápidos para detecção de anticorpos IgM contra o Sars-CoV-2.

INFORMAÇÕES QUANTO À COVID-19		TESTE RÁPIDO REALIZADO					
		TR Abbott**		TR Bio-Manguinhos		TR DPP Bio-Manguinhos	
		Positivo n (%)	Odds ratio (IC)	Positivo n (%)	Odds ratio (IC)	Positivo n (%)	Odds ratio (IC)
Achavam que tinham tido COVID-19 (n = 578)*	Sim (n = 187)	45 (24)	1,045	107 (57,2)	2,748	34 (18,2)	1,753
	Não (n = 391)	91 (23,3)	(0,693 - 1,573)	128 (32,7)	(1,920 - 3,934)	44 (11,2)	(1,078 - 2,850)
Confirmação médica da COVID-19 (n = 579)*	Sim (n = 53)	10 (18,9)	0,730	34 (64,1)	2,847	10 (18,9)	1,540
	Não (n = 526)	127 (24,1)	(0,356 - 1,496)	203 (38,6)	(1,581 - 5,128)	69 (13,1)	(0,739 - 3,207)
Realizou exame laboratorial para detectar COVID-19 (n = 580)	Sim (n = 86)	18 (20,9)	0,834	45 (52,3)	1,726	18 (20,9)	1,879
	Não (n = 494)	119 (24,1)	(0,476 - 1,459)	192 (38,9)	(1,089 - 2,736)	61 (12,4)	(1,047 - 3,372)
Procurou atendimento médico por ter sintomas da COVID-19 (n = 339)*	Sim (n = 84)	18 (21,4)	0,781	41 (48,8)	1,039	12 (14,3)	0,895
	Não (n = 255)	66 (25,9)	(0,432 - 1,412)	122 (47,8)	(0,634 - 1,703)	40 (15,7)	(0,445 - 1,801)
Ficou hospitalizado por mais de 24h devido a COVID-19 (n = 85)*	Sim (n = 6)	1 (16,7)	0,729	4 (66,7)	2,158	0 (0)	0,378
	Não (n = 79)	17 (21,5)	(0,079 - 6,673)	38 (48,1)	(0,373 - 12,47)	13 (16,5)	(0,020 - 7,139)
Teve contato com pessoa que tenha apresentado sintomas que poderiam ser causados pelo novo coronavírus (n = 386)*	Sim (n = 122)	31 (25,4)	0,926	68 (55,7)	1,848	25 (20,5)	1,632
	Não (n = 264)	71 (26,9)	(0,567 - 1,512)	107 (40,5)	(1,198 - 2,851)	36 (13,6)	(0,929 - 2,866)
Teve contato com caso suspeito ou confirmado da COVID-19 na mesma residência (n = 387)*	Sim (n = 102)	29 (28,4)	1,175	60 (58,8)	2,112	22 (21,6)	1,788
	Não (n = 285)	72 (25,3)	(0,708 - 1,950)	115 (40,3)	(1,333 - 3,345)	38 (13,3)	(0,998 - 3,201)
Teve contato com caso suspeito ou confirmado da COVID-19 fora da mesma residência (n = 580)	Sim (n = 160)	33 (20,6)	0,789	68 (42,5)	1,098	23 (14,4)	1,091
	Não (n = 420)	104 (24,8)	(0,507 - 1,229)	169 (40,2)	(0,758 - 1,588)	56 (13,3)	(0,646 - 1,842)

*Não houve resposta para esta variável por alguns participantes. **Teste realizado em campo.

Fonte: Elaborado pela autora

Na Figura 4 observamos que dentre os 578 participantes que responderam à pergunta sobre a suspeita da COVID-19, 187 disseram que achavam ter tido COVID-19 antes da participação no inquérito. Dentre estes, 51 responderam que tiveram diagnóstico médico da doença, e destes

o TR Bio-Manguinhos detectou o maior número de positivos (64,7%) enquanto os outros testes detectaram ~18% dos casos positivos. E na figura 5, dentre os 65 com diagnóstico laboratorial prévio da COVID-19, o TR Bio-Manguinhos teve o maior número de resultados positivos (64,6%), enquanto o TR Abbott e o TR DPP Bio-Manguinhos detectaram 21,5% dos indivíduos.

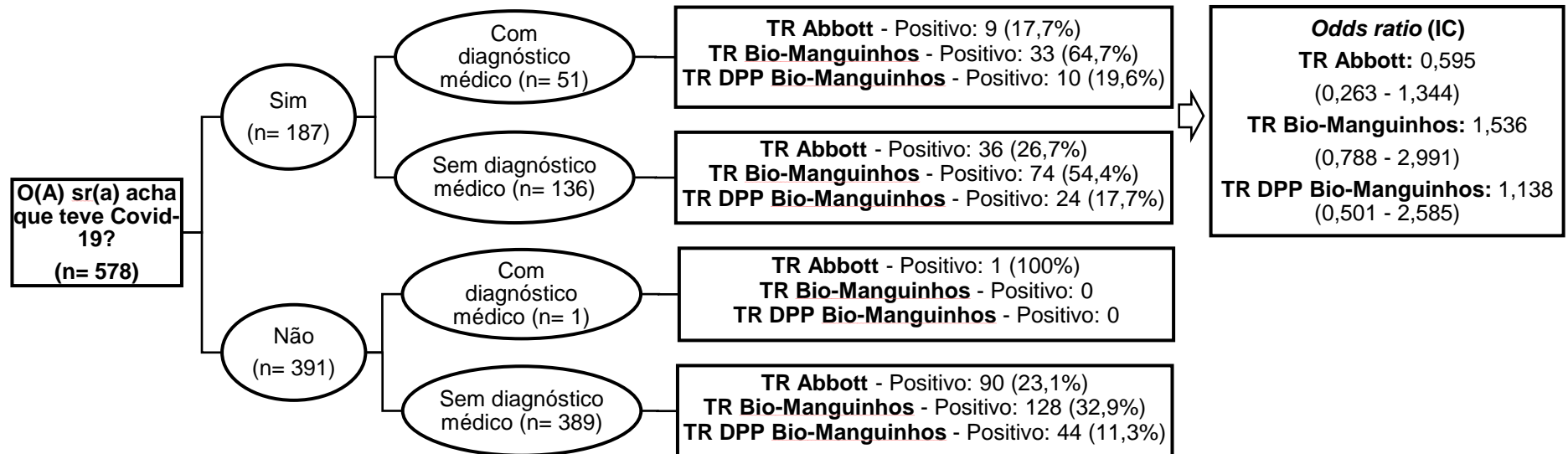


Figura 4 - Associação entre a suspeita da COVID-19 e o diagnóstico médico com os resultados dos testes rápidos para anticorpos IgM contra o Sars-CoV-2.

Fonte: Elaborado pela autora

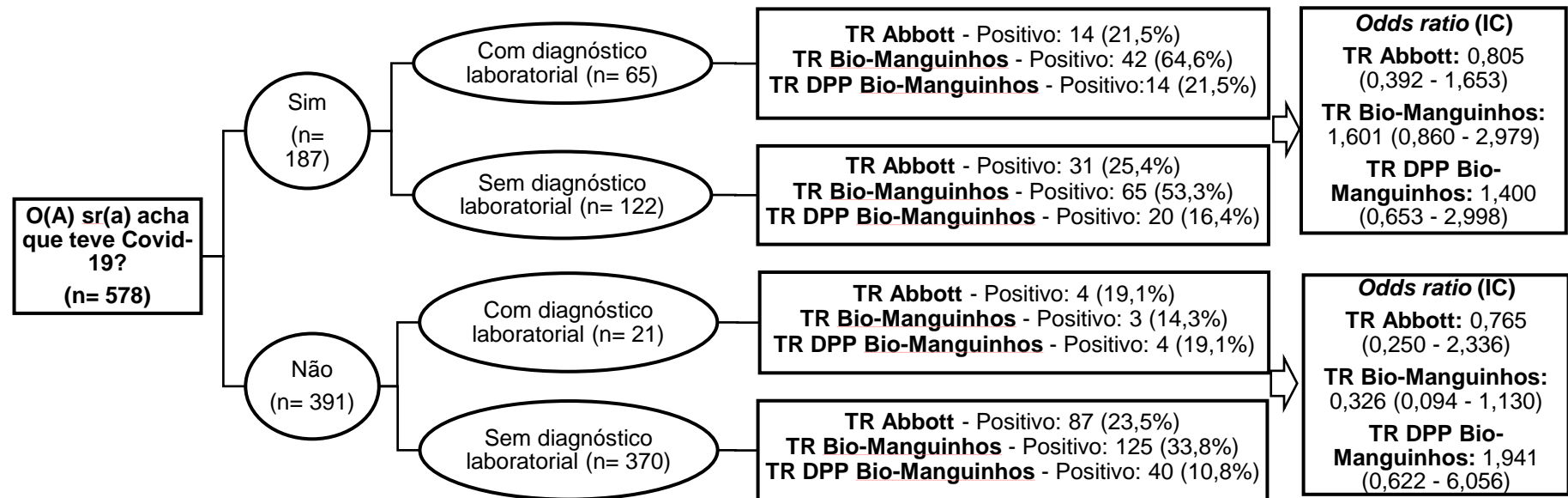


Figura 5 - Associação entre a suspeita da COVID-19 e o diagnóstico laboratorial com os resultados dos testes rápidos para anticorpos IgM contra o Sars-CoV-2.
Fonte: Elaborado pela autora

Na figura 6 estão representadas as frequências dos resultados positivos dos testes rápidos para a detecção de anticorpos do tipo IgM contra o SARS-CoV-2 em relação ao período prévio de sintomas suspeitos da COVID-19 dos participantes do estudo. Quarenta e um dos participantes declararam que haviam tido sintomas suspeitos da COVID-19 entre menos de 1 mês a 2 meses antes do momento de inserção no estudo. Destes, o TR Bio-Manguinhos teve 53,6% de positividade, detectando como positivo 22 dos participantes, o TR Abbott detectou como positivo 14 participantes (34%), e o TR DPP Bio-Manguinhos 8 participantes (19,5%). Oitenta e oito dos participantes declararam que haviam tido sintomas suspeitos da COVID-19 entre 3 e 6 meses antes do momento de inserção no estudo. Destes, o TR Bio-Manguinhos detectou 55 casos (62,5%), o TR DPP Bio-Manguinhos 19 participantes (21,6%) e o TR Abbott 18 participantes (20,4%). Cinquenta e oito dos participantes declararam que

havia tido sintomas suspeitos da COVID-19 entre 7 e 10 meses antes do momento de inserção no estudo. Destes, o TR Bio-Manguinhos detectou 29 casos (50%), o TR Abbott 12 casos (20,7%), e o TR DPP Bio-Manguinhos 7 participantes (12,1%).

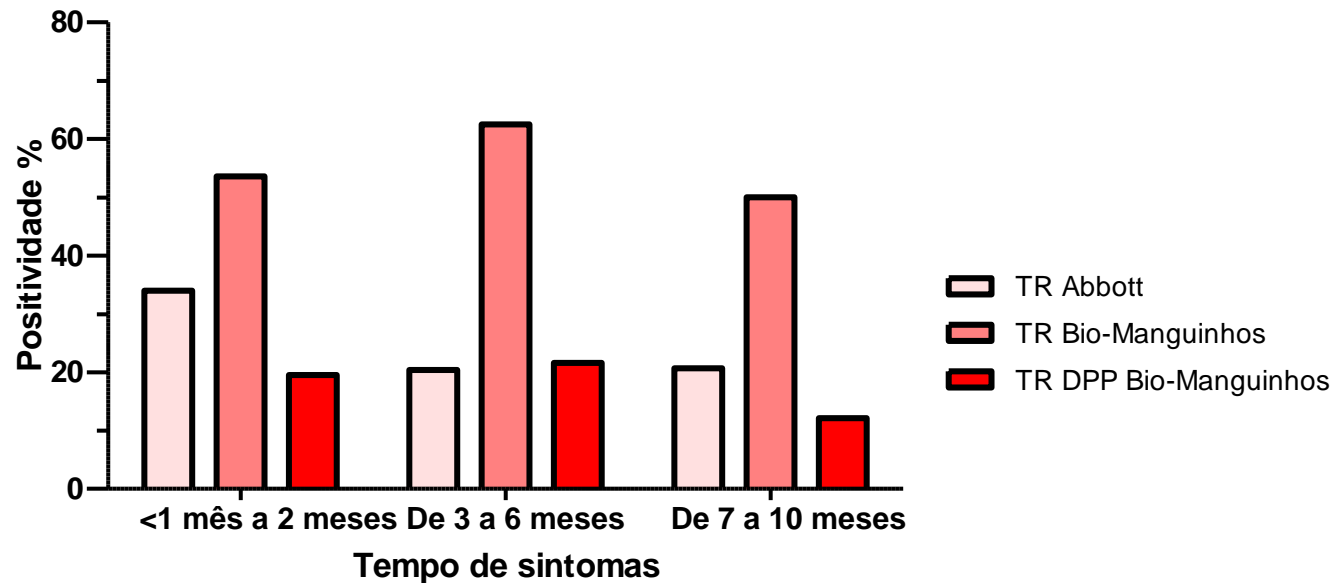


Figura 6 - Resultados dos testes rápidos para anticorpos IgM contra o Sars-CoV-2 em relação ao tempo de sintomas anteriores a testagem nos suspeitos da COVID-19.

Fonte: Elaborado pela autora

A tabela 6 mostra a análise de associação entre a chance de testar positivo em um dos testes empregados para a detecção de anticorpos do tipo IgM e a adoção de medidas preventivas como lavagem de mãos, o uso de álcool em gel e máscara e o distanciamento social, durante três

períodos: março-abril de 2020 (início da pandemia), maio-julho de 2020 (1º pico da pandemia) e agosto de 2020 a janeiro de 2021 (decorrer da pandemia), não havendo diferença significativa em nenhuma destas.

Tabela 6 - Avaliação de medidas de prevenção à COVID-19 e os resultados dos testes rápidos para detecção de anticorpos IgM contra o Sars-CoV-2.

MEDIDA DE PREVENÇÃO	PERÍODO		TESTE RÁPIDO REALIZADO					
			TR Abbott**		TR Bio-Manguinhos		TR DPP Bio-Manguinhos	
			Positivo n (%)	Odds ratio (IC)	Positivo n (%)	Odds ratio (IC)	Positivo n (%)	Odds ratio (IC)
Lavagem de mãos	Março - Abril 2020 (n= 568)*	Sim (n= 524)	120 (22,9)	0,708	214 (40,8)	0,828	68 (13)	0,579
		Não (n= 44)	13 (29,5)	(0,359 - 1,397)	20 (45,4)	(0,446 - 1,538)	9 (20,4)	(0,267 - 1,260)
	Maio - Julho 2020 (n= 570)*	Sim (n= 525)	122 (23,2)	0,935	212 (40,4)	0,774	70 (13,3)	0,835
		Não (n= 45)	11 (24,4)	(0,460 - 1,902)	21 (46,7)	(0,420 - 1,426)	7 (15,5)	(0,358 - 1,944)
	Agosto 2020 - Janeiro 2021 (n= 562)*	Sim (n= 514)	118 (22,9)	0,802	205 (39,9)	0,663	66 (12,8)	0,638
		Não (n= 48)	13 (27,1)	(0,410 - 1,566)	24 (50)	(0,366 - 1,200)	9 (18,7)	(0,295 - 1,378)
Uso de álcool em gel	Março - Abril 2020 (n= 572)*	Sim (n= 531)	125 (23,5)	1,270	217 (40,9)	0,883	71 (13,4)	1,111
		Não (n= 41)	8 (19,5)	(0,571 - 2,821)	18 (43,9)	(0,465 - 1,676)	5 (12,2)	(0,421 - 2,927)
	Maio - Julho 2020 (n= 576)*	Sim (n= 541)	130 (24)	1,265	220 (40,7)	0,813	75 (13,9)	1,247
		Não (n= 35)	7 (20)	(0,539 - 2,965)	16 (45,7)	(0,409 - 1,618)	4 (11,4)	(0,428 - 3,635)
	Agosto 2020 - Janeiro 2021 (n= 557)*	Sim (n= 514)	122 (23,7)	1,601	214 (41,6)	1,332	69 (13,4)	1,178
		Não (n= 43)	7 (16,3)	(0,694 - 3,689)	15 (34,9)	(0,694 - 2,554)	5 (11,6)	(0,448 - 3,098)
Uso de máscara	Março - Abril 2020 (n= 570)*	Sim (n= 543)	127 (23,4)	1,069	120 (22,1)	0,305	74 (13,6)	1,262
		Não (n= 27)	6 (22,2)	(0,422 - 2,705)	13 (48,1)	(0,139 - 0,667)	3 (11,1)	(0,370 - 4,298)
	Maio - Julho 2020 (n= 575)*	Sim (n= 548)	129 (23,5)	1,355	223 (40,7)	0,857	75 (13,7)	0,911
		Não (n= 27)	5 (18,5)	(0,502 - 3,650)	12 (44,4)	(0,393 - 1,868)	4 (14,8)	(0,306 - 2,711)
	Agosto 2020 - Janeiro 2021 (n= 560)*	Sim (n= 520)	120 (23)	0,900	210 (40,4)	0,828	69 (13,3)	0,612
		Não (n= 40)	10 (25)	(0,427 - 1,895)	18 (45)	(0,433 - 1,582)	8 (20)	(0,270 - 1,383)
Distanciamento social	Março - Abril 2020 (n= 571)*	Sim (n= 491)	113 (23)	0,839	208 (42,4)	1,443	69 (14)	1,472
		Não (n= 80)	21 (26,2)	(0,489 - 1,442)	27 (33,7)	(0,877 - 2,371)	8 (10)	(0,678 - 3,190)
	Maio - Julho 2020 (n= 574)*	Sim (n= 493)	117 (23,7)	1,015	208 (42,2)	1,460	69 (14)	1,720
		Não (n= 81)	19 (23,4)	(0,583 - 1,768)	27 (33,3)	(0,889 - 2,396)	7 (8,6)	(0,760 - 3,890)
	Agosto 2020 - Janeiro 2021 (n= 560)*	Sim (n= 463)	107 (23,1)	0,865	195 (42,1)	1,180	66 (14,2)	1,446
		Não (n= 97)	25 (25,8)	(0,523 - 1,433)	37 (38,1)	(0,752 - 1,849)	10 (10,3)	(0,715 - 2,926)

*Não houve resposta para esta variável por alguns participantes. **Teste realizado em campo.

Fonte: Elaborado pela autora

Na Tabela 7 estão expostos os resultados dos testes rápidos e ELISA para identificação de anticorpos do tipo IgG em relação às perguntas efetuadas no campo aos participantes do estudo durante a inclusão destes. Entre os participantes que acreditavam terem tido COVID-19 (n=187) antes da participação no inquérito epidemiológico, o ELISA teve maior positividade (77,5%) e dentre os testes rápidos o que teve maior número de resultados positivos foi o TR Abbott (65,8%). Dos 580 participantes, 53 haviam sido clinicamente diagnosticados com COVID-19, dentre estes indivíduos, o ELISA teve 83% de positividade e dois testes rápidos tiveram o mesmo percentual de resultados positivos (69,8%), o TR Abbott e o TR Bio-Manguinhos. O ELISA detectou 64,3% dos que tinham apresentado sintomas há menos de 1 mês da inclusão no estudo, 86,7% dos que tinham sintomas há 1 mês do momento da inclusão e 75% dos com 2 meses de intervalo entre os sintomas apresentados e a avaliação. Houve participantes que relataram apresentação de sintomas de 3 a 10 meses de intervalo até o momento da inclusão no estudo, a positividade destes variou entre 71,4% a 100%.

Dentre os 580 participantes, 86 informaram que efetuaram algum teste para diagnóstico da COVID-19, dentre estes, o teste rápido com o maior número de resultados positivos foi o TR Abbott (62,8%), resultado semelhante ao do ELISA (68,6%). Quando questionados se por conta dos sintomas suspeitos da COVID-19 foi necessário buscar atendimento médico, 84 disseram que sim, e o o ELISA detectou 69% destes, e o teste rápido com maior número de resultados positivos foi o TR Abbott (57,1%).

Sobre o atendimento médico, foi perguntado se foi necessária a internação por mais de 24h, 6 disseram que sim, com o TR Abbott também com maior detecção (83,3%) seguido pelo ELISA que teve 66,7% de resultados positivos. Em relação a possível contato com alguém infectado pelo SARS-CoV-2, foi perguntado se algum morador da casa do participante teve sintoma suspeito da COVID-19, 122 disseram que sim, dessa amostra o ELISA detectou como positivo 73,8% dos participantes e o TR Abbott 65,6%. Ainda no contexto de contactante, foi perguntado se alguma pessoa da residência do participante teve diagnóstico da COVID-19, 102 responderam que sim, o ELISA detectou como positivos 76,5% dos participantes e novamente o TR Abbott foi o teste rápido com maior detecção (68,6%). Dentro do contexto de possível contactante, foi questionado se poderia ter havido algum contato com alguém com suspeita ou diagnóstico da COVID-19 fora da moradia do participante, 160 disseram que sim, o ELISA detectou como positivos 58,7% dos participantes e o TR Abbott também foi o teste rápido com o maior número de resultados positivos (47,5%).

Os participantes com suspeita de ter tido COVID-19, apresentaram 4,9 vezes mais chance de ter resultado positivo no ELISA (IC 3,347 - 7,423), e três vezes mais chance de o TR Abbott ser positivo (IC 2,099 - 4,350). Os indivíduos com diagnóstico médico da COVID-19, apresentaram 4,9 vezes mais chance de ter resultado positivo no ELISA (IC 2,339 - 10,22) e 3,6 vezes no TR Bio-Manguinhos (IC 1,963 - 6,679). Aqueles com diagnóstico laboratorial da COVID-19, apresentaram 2 vezes mais chance de ter resultado positivo no TR Abbott e ELISA. Ter tido contato com alguém que teve sintomas suspeitos da COVID-19, aumentou a chance em 2,8 vezes de ter resultado positivo no ELISA (IC 1,758 - 4,501) e de 1,9 vezes no TR Bio-Manguinhos (IC 1,284 - 3,069). Ter tido contato com morador da mesma residência com suspeita ou confirmado da COVID-19, elevou a chance de ter um resultado positivo em 3,1 vezes no ELISA (IC 1,905 - 5,316) e 2,2 vezes no TR Bio-Manguinhos (IC 1,397 - 3,531).

Tabela 7 - Avaliação de informações quanto a COVID-19 e os resultados dos testes rápidos e do ELISA para detecção de anticorpos IgG contra o Sars-CoV-2.

INFORMAÇÕES QUANTO À COVID-19		TESTE RÁPIDO REALIZADO						ELISA	
		TR Abbott**		TR Bio-Manguinhos		TR DPP Bio-Manguinhos		Positivo	Odds ratio
		Positivo n (%)	Odds ratio (IC)	Positivo n (%)	Odds ratio (IC)	Positivo n (%)	Odds ratio (IC)	Positivo n (%)	Odds ratio (IC)
Achavam que tinham tido COVID-19 (n= 578)*	Sim (n= 187)	123 (65,8)	3,022	105 (56,2)	2,428	76 (40,6)	2,194	145 (77,5)	4,984
	Não (n= 391)	152 (38,9)	(2,099 - 4,350)	135 (34,5)	(1,700 - 3,468)	93 (23,8)	(1,510 - 3,187)	160 (40,9)	(3,347 - 7,423)
Confirmação médica da COVID-19 (n= 579)*	Sim (n= 53)	37 (69,8)	2,756	37 (69,8)	3,621	27 (50,9)	2,755	44 (83)	4,889
	Não (n= 526)	240 (45,6)	(1,496 - 5,078)	205 (39)	(1,963 - 6,679)	144 (27,4)	(1,555 - 4,880)	263 (50)	(2,339 - 10,22)
Realizou exame laboratorial para detectar COVID-19 (n= 580)	Sim (n= 86)	54 (62,8)	2,051	48 (55,8)	1,953	34 (39,5)	1,704	59 (68,6)	2,168
	Não (n= 494)	223 (45,1)	(1,279 - 3,287)	194 (39,3)	(1,230 - 3,102)	137 (27,7)	(1,059 - 2,740)	248 (50,2)	(1,330 - 3,533)
Procurou atendimento médico por ter sintomas da COVID-19 (n= 339)*	Sim (n= 84)	48 (57,1)	1,242	40 (47,6)	0,960	30 (35,7)	1,193	58 (69)	1,487
	Não (n= 255)	132 (51,8)	(0,755 - 2,043)	124 (48,6)	(0,586 - 1,574)	81 (31,8)	(0,710 - 2,004)	153 (60)	(0,878 - 2,517)
Ficou hospitalizado por mais de 24h devido a COVID-19 (n= 85)*	Sim (n= 6)	5 (83,3)	3,977	4 (66,7)	2,270	4 (66,7)	3,852	4 (66,7)	0,872
	Não (n= 79)	44 (55,7)	(0,443 - 35,64)	37 (46,8)	(0,392 - 13,12)	27 (34,2)	(0,662 - 22,40)	55 (69,6)	(0,149 - 5,094)
Teve contato com pessoa que tenha apresentado sintomas que poderiam ser causados pelo novo coronavírus (n= 386)*	Sim (n= 122)	80 (65,6)	1,766	72 (59)	1,985	53 (43,4)	1,936	90 (73,8)	2,813
	Não (n= 264)	137 (51,9)	(1,132 - 2,755)	111 (42)	(1,284 - 3,069)	75 (28,4)	(1,238 - 3,027)	132 (50)	(1,758 - 4,501)
Teve contato com caso suspeito ou confirmado da COVID-19 na mesma residência (n= 387)*	Sim (n= 102)	70 (68,6)	1,997	63 (61,8)	2,221	48 (47)	2,318	78 (76,5)	3,182
	Não (n= 285)	149 (52,3)	(1,237 - 3,222)	120 (42,1)	(1,397 - 3,531)	79 (27,7)	(1,452 - 3,699)	144 (50,5)	(1,905 - 5,316)
Teve contato com caso suspeito ou confirmado da COVID-19 fora da mesma residência (n= 580)	Sim (n= 160)	76 (47,5)	0,985	70 (43,7)	1,121	52 (32,5)	1,218	94 (58,7)	1,384
	Não (n= 420)	201 (47,9)	(0,684 - 1,420)	172 (41)	(0,776 - 1,620)	119 (28,3)	(0,822 - 1,804)	213 (50,7)	(0,957 - 2,001)

*Não houve resposta para esta variável por alguns participantes. **Teste realizado em campo.

Fonte: Elaborado pela autora

Na Figura 7, em relação aos TRs, observamos que dos 578 indivíduos que responderam sobre a suspeita da COVID-19, 187 achavam que tiveram COVID-19 antes da participação no inquérito. Destes, 51 tiveram diagnóstico médico da doença. Quando 51 amostras foram testadas, o TR Abbott e o TR Bio-Manguinhos apresentaram o mesmo percentual de resultados positivos na detecção de IgG (70,6%). Os indivíduos com suspeita da COVID-19 e diagnóstico médico prévio da doença, apresentaram 2,3 vezes mais chance de ter um resultado positivo no TR Bio-Manguinhos (IC 1,169 - 4,646) e 1,98 vezes mais chance com o TR DPP Bio-Manguinhos (IC 1,009 - 3,902). Em relação ao ELISA, 43 das 51 amostras foram positivas, representando 84,3% de positividade.

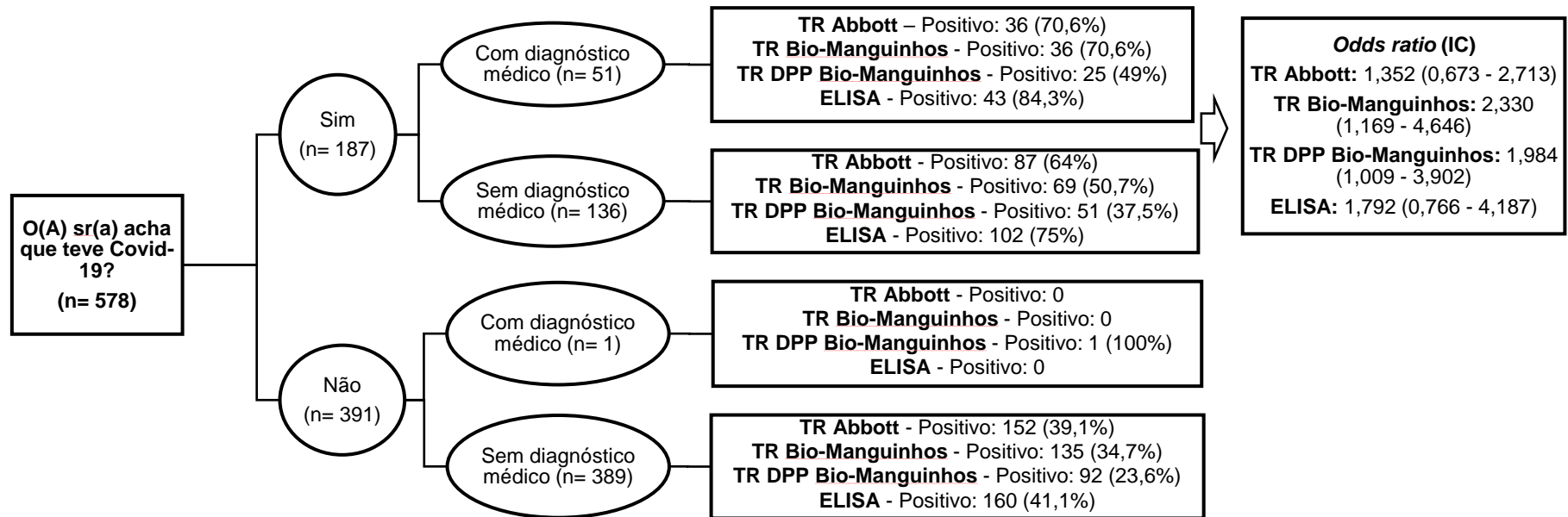


Figura 7 - Associação entre suspeita da COVID-19 e diagnóstico médico com os resultados dos testes rápidos e do ELISA para anticorpos IgG contra o Sars-CoV-2.

Fonte: Elaborado pela autora

Na Figura 8 estão expostos os dados da análise de associação da suspeita da COVID-19 e o seu diagnóstico laboratorial com resultados dos métodos avaliados para identificação de anticorpos do tipo IgG. Dos 580 participantes, 578 responderam à pergunta sobre a suspeita da COVID-19. Deste quantitativo, 187 disseram que achavam que tiveram COVID-19 antes da participação no inquérito. Dos 187 participantes, 65 responderam que tiveram um diagnóstico laboratorial da doença. Quando as 65 amostras foram testadas, o TR Abbott teve o maior número de resultados positivos (70,8%). Os indivíduos com suspeita da COVID-19 e diagnóstico laboratorial da doença apresentaram 2 vezes mais chance de ter resultado positivo no TR Bio-Manguinhos (IC 1,116 - 3,932) e 1,9 vezes mais chance de ter TR DPP Bio-Manguinhos positivo (IC 1,027 - 3,494). Em relação ao ELISA, 53 das 65 amostras foram positivas, representando 81,5% de positividade.

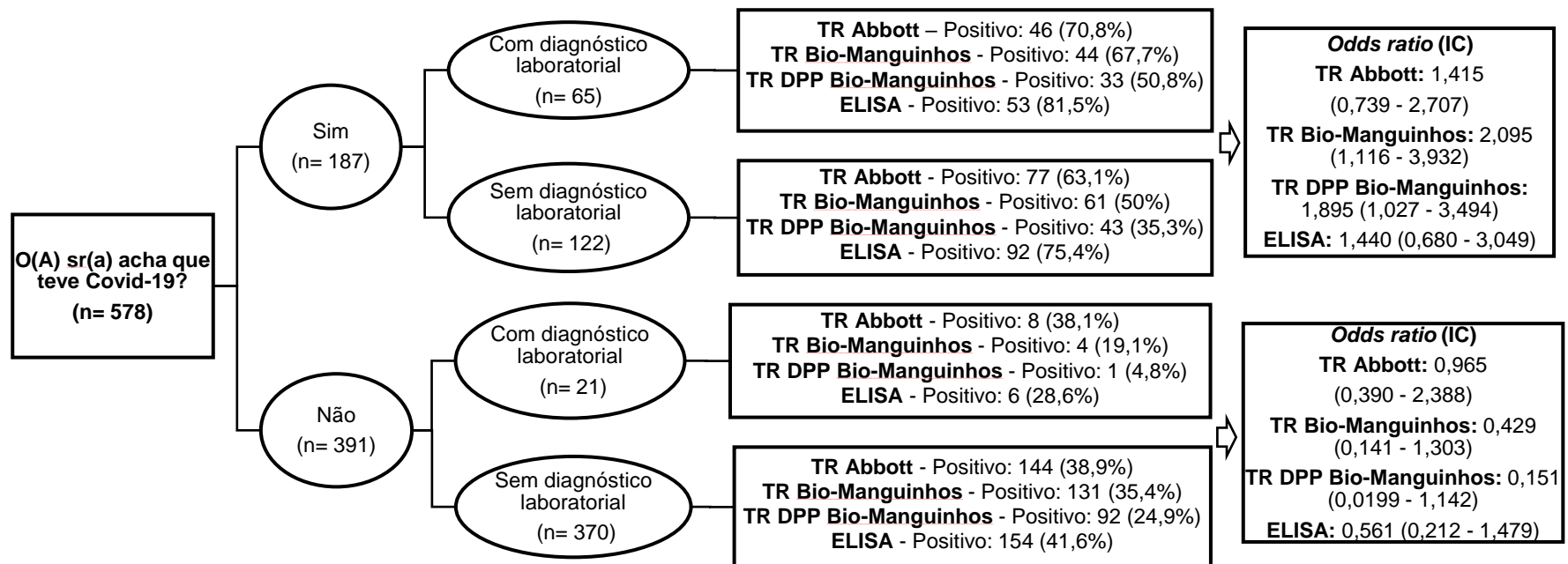


Figura 8 - Associação entre suspeita da COVID-19 e diagnóstico laboratorial com os resultados dos testes rápidos e do ELISA para anticorpos IgG contra o Sars-CoV-2.

Fonte: Elaborado pela autora

Na figura 9 estão representadas as frequências dos resultados positivos dos testes rápidos e do ELISA para a detecção de anticorpos do tipo IgG contra o SARS-CoV-2 em relação ao período de sintomas suspeitos da COVID-19 dos participantes do estudo. Quarenta e um participantes declararam que apresentaram sintomas suspeitos da COVID-19 entre menos de 1 mês a 2 meses antes do momento de inserção no estudo. Destes, o TR Abbott detectou como positivo 32 participantes, representando 78% de positividade. O TR Bio-Manguinhos teve 56,1% de positividade, detectando como positivo 23 dos participantes. O TR DPP Bio-Manguinhos detectou como positivo 20 participantes, representando 48,8% de positividade. O ELISA teve 75,6% de positividade, detectando como positivo 31 dos participantes. Oitenta e oito participantes declararam que tiveram sintomas suspeitos da COVID-19 entre 3 e 6 meses antes do momento de inserção no estudo. Destes, o TR Abbott detectou como positivo 56 participantes, representando 63,6% de positividade. O TR Bio-Manguinhos teve 61,4% de positividade, detectando como positivo 54 dos participantes. O TR DPP Bio-Manguinhos detectou como positivo 35 participantes, representando 39,8% de positividade. O ELISA teve 79,5% de positividade, detectando como positivo 70 dos participantes. Cinquenta e oito participantes declararam que tiveram sintomas suspeitos da COVID-19 entre 7 e 10 meses antes do momento de inserção no estudo. Destes, o TR Abbott detectou como positivo 34 participantes, representando 58,6% de positividade. O TR Bio-Manguinhos teve 48,3% de positividade, detectando como positivo 28 dos participantes. O TR DPP Bio-Manguinhos detectou como positivo 22 participantes, representando 37,9% de positividade. O ELISA teve 75,9% de positividade, detectando como positivo 44 dos participantes.

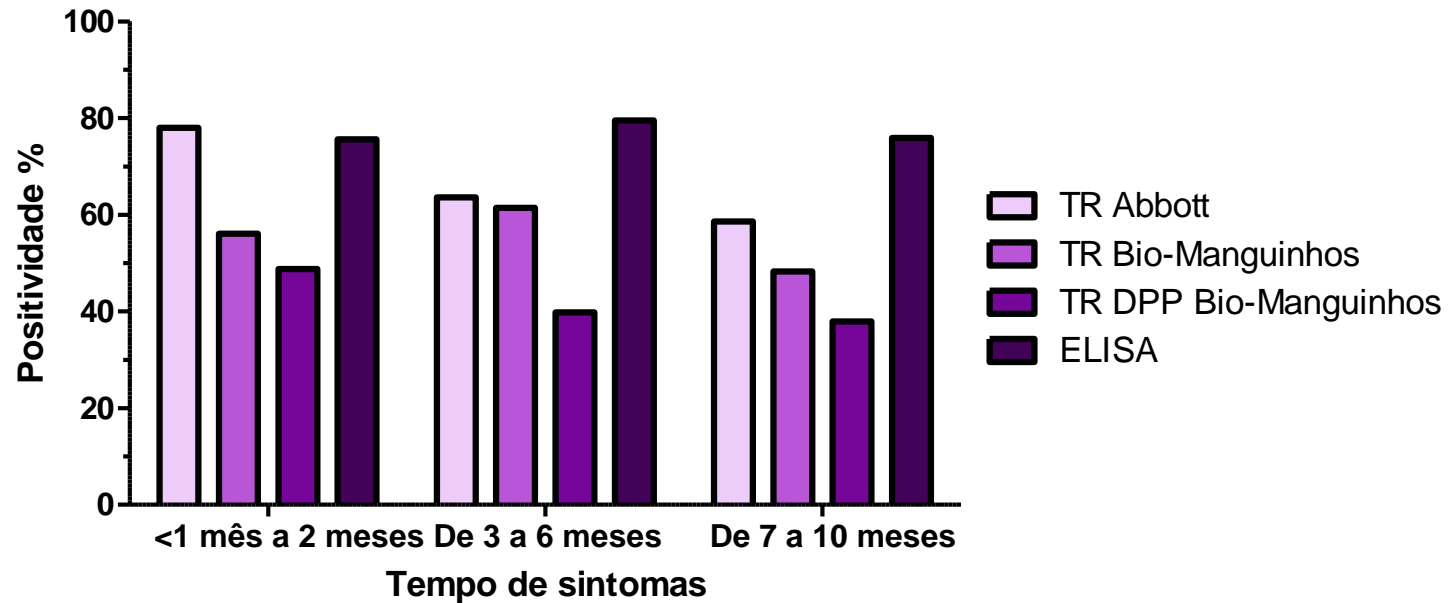


Figura 9 - Resultados dos testes rápidos e do ELISA para anticorpos IgG contra o Sars-CoV-2 em relação ao tempo de sintomas suspeitos da COVID-19.

Fonte: Elaborado pela autora

A tabela 8 mostra a análise de associação entre a chance de testar positivo em um dos testes empregados para a detecção de anticorpos do tipo IgG e a adoção de medidas preventivas como lavagem de mãos, o uso de álcool em gel e máscara e o distanciamento social, durante três períodos: março-abril de 2020 (início da pandemia), maio-julho de 2020 (pico da pandemia) e agosto de 2020 a janeiro de 2021 (decorrer da pandemia). Houve significância estatística somente para medida de distanciamento social. Os participantes que informaram que praticavam esta medida no período entre agosto de 2020 e janeiro de 2021, apresentaram 1,6 vez mais chance de ter um resultado de TR Abbott positivo (IC 1,024 - 2,501), 2,1 vezes de ter o TR Bio-Manguinhos positivo (IC 1,305 - 3,379), 1,73 vez mais chance de ter o TR DPP Bio-Manguinhos positivo (IC 1,030 - 2,920) e 1,85 vez de ter o ELISA positivo (IC 1,191 - 2,876).

Tabela 8 - Avaliação de medidas de prevenção à COVID-19 e os resultados dos testes rápidos e do ELISA para detecção de anticorpos IgG contra o Sars-CoV-2.

MEDIDA DE PREVENÇÃO	PERÍODO		TESTE RÁPIDO REALIZADO						ELISA	
			TR Abbott**		TR Bio-Manguinhos		TR DPP Bio-Manguinhos		Positivo n (%)	Odds ratio (IC)
			Positivo n (%)	Odds ratio (IC)	Positivo n (%)	Odds ratio (IC)	Positivo n (%)	Odds ratio (IC)		
Lavagem de mãos	Março - Abril 2020 (n = 568)*	Sim (n = 524)	251 (47,9)	0,766	221 (42,2)	0,959	154 (29,4)	0,728	316 (60,3)	0,956
		Não (n = 44)	24 (54,5)	(0,413 - 1,421)	19 (43,2)	(0,515 - 1,786)	16 (36,4)	(0,383 - 1,385)	27 (61,4)	(0,508 - 1,799)
	Maio - Julho 2020 (n = 570)*	Sim (n = 525)	247 (47)	0,710	218 (41,5)	0,811	153 (29,1)	0,677	313 (59,6)	0,814
		Não (n = 45)	25 (55,5)	(0,385 - 1,312)	21 (46,7)	(0,440 - 1,495)	17 (37,8)	(0,360 - 1,274)	29 (64,4)	(0,431 - 1,537)
	Agosto 2020 - Janeiro 2021 (n = 562)*	Sim (n = 514)	242 (47)	0,635	213 (41,4)	0,836	151 (29,4)	0,758	309 (60,1)	0,987
		Não (n = 48)	28 (58,3)	(0,348 - 1,157)	22 (45,8)	(0,461 - 1,515)	17 (35,4)	(0,407 - 1,412)	29 (60,4)	(0,539 - 1,808)
Uso de álcool em gel	Março - Abril 2020 (n = 572)*	Sim (n = 531)	254 (47,8)	0,873	224 (42,2)	1,140	155 (29,2)	0,795	318 (59,9)	0,955
		Não (n = 41)	21 (51,2)	(0,462 - 1,649)	16 (39)	(0,594 - 2,186)	14 (34,1)	(0,405 - 1,557)	25 (61)	(0,498 - 1,833)
	Maio - Julho 2020 (n = 576)*	Sim (n = 541)	258 (47,7)	0,861	227 (41,9)	1,084	159 (29,4)	0,797	322 (59,1)	0,868
		Não (n = 35)	18 (51,4)	(0,434 - 1,707)	14 (40)	(0,539 - 2,179)	12 (34,3)	(0,387 - 1,643)	22 (62,8)	(0,428 - 1,762)
	Agosto 2020 - Janeiro 2021 (n = 557)*	Sim (n = 514)	252 (49)	1,336	221 (43)	1,741	153 (29,8)	1,095	313 (60,9)	1,233
		Não (n = 43)	18 (41,9)	(0,711 - 2,509)	13 (30,2)	(0,887 - 3,415)	12 (27,9)	(0,547 - 2,189)	24 (55,8)	(0,582 - 2,309)
Uso de máscara	Março - Abril 2020 (n = 570)*	Sim (n = 543)	257(47,3)	0,617	227 (41,8)	1,045	160 (29,5)	0,835	323 (59,5)	0,863
		Não (n = 27)	16 (59,2)	(0,281 - 1,356)	11 (40,7)	(0,475 - 2,294)	9 (33,3)	(0,367 - 1,900)	17 (63)	(0,388 - 1,922)
	Maio - Julho 2020 (n = 575)*	Sim (n = 548)	261 (47,6)	0,727	231 (42,1)	1,239	161 (29,4)	0,832	327 (59,7)	1,017
		Não (n = 27)	15 (55,5)	(0,334 - 1,583)	10 (37)	(0,556 - 2,756)	9 (33,3)	(0,366 - 1,891)	16 (59,2)	(0,463 - 2,234)
	Agosto 2020 - Janeiro 2021 (n = 560)*	Sim (n = 520)	247 (47,5)	0,740	219 (42,1)	1,213	152 (29,2)	0,857	310 (59,6)	0,984
		Não (n = 40)	22 (55)	(0,387 - 1,413)	15 (37,5)	(0,624 - 2,354)	13 (32,5)	(0,431 - 1,707)	24 (60)	(0,510 - 1,898)
Distanciamento social	Março - Abril 2020 (n = 571)*	Sim (n = 491)	237 (48,3)	1,031	212 (43,2)	1,411	148 (30,1)	1,212	296 (60,3)	1,181
		Não (n = 80)	38 (47,5)	(0,642 - 1,655)	28 (35)	(0,861 - 2,310)	21 (26,2)	(0,710 - 2,068)	45 (56,2)	(0,732 - 1,903)
	Maio - Julho 2020 (n = 574)*	Sim (n = 493)	235 (47,7)	1,031	213 (43,2)	1,440	150 (30,4)	1,249	294 (59,6)	1,069
		Não (n = 81)	38 (46,9)	(0,643 - 1,651)	28 (34,6)	(0,880 - 2,354)	21 (25,9)	(0,733 - 2,129)	47 (58)	(0,663 - 1,721)
	Agosto 2020 - Janeiro 2021 (n = 560)*	Sim (n = 463)	235 (50,7)	1,600	213 (46)	2,100	150 (32,4)	1,734	294 (63,5)	1,851
		Não (n = 97)	38 (39,2)	(1,024 - 2,501)	28 (28,9)	(1,305 - 3,379)	21 (21,6)	(1,030 - 2,920)	47 (48,4)	(1,191 - 2,876)

*Não houve resposta para esta variável por alguns participantes. **Teste realizado em campo.

Fonte: Elaborado pela autora

6 DISCUSSÃO

A pandemia do SARS-CoV-2, iniciada em 2020, trouxe consigo diversos desafios que envolveram aspectos sanitários, sociais e políticos. Estratégias foram elaboradas e praticadas a fim de mitigar a propagação do vírus e entender a interação deste com o hospedeiro humano. Para isso, investigar o comportamento da resposta imune frente à infecção se tornou fundamental, tendo a identificação do percentual de pessoas expostas através da identificação de anticorpos específicos como uma importante ferramenta estratégica. Desta forma, diversos institutos de pesquisa e governos promoveram estudos de soroprevalência ao redor do mundo (GUDBJARTSSON et al, 2020; OGRIS; HOFINGER, 2020; RODELES et al, 2021). A avaliação dos testes sorológicos utilizados nestes estudos é importante devido à necessidade de utilização de um teste específico, sensível e de baixo custo.

Diversos fabricantes desenvolveram testes para análise de resposta imune humoral contra o SARS-CoV-2, sendo os principais os testes de imunocromatografia lateral (testes rápidos) e imunoenaios (ELISA). Para determinar qual a melhor plataforma diagnóstica, alguns fatores devem ser levados em consideração, como estrutura necessária, custo-benefício, aplicabilidade e acurácia do teste. Para isso, estudos de comparação de testes sorológicos se tornaram importantes.

No presente estudo foram comparados dois tipos diferentes de metodologias: testes rápidos (TR) e ELISA, sendo três testes rápidos e um ELISA. Sendo os testes rápidos: o TR Panbio™ COVID-19 IgG/IgM – Abbott, para detecção de anticorpos direcionados à proteína N do SARS-CoV-2 (ABBOTT, 2021), TR Covid-19 IgM/IgG - Bio-Manguinhos e TR DPP® Covid-19 IgM/IgG Bio-Manguinhos), direcionados a múltiplas proteínas do SARS-CoV-2 (BIO-MANGUINHOS, 2020), e o ELISA *in house* para detecção de anticorpos do tipo IgG contra a proteína *Spike* do SARS-CoV-2. Nesse estudo, o TR Panbio™ foi realizado no campo em 580 participantes de um estudo epidemiológico e a frequência de resultados positivos para anticorpos do tipo IgM e IgG na população estudada foi de 23,6% e 47,8% respectivamente. Ao testar as amostras de soro destes mesmos participantes em laboratório, a frequência de resultados positivos para IgM e IgG, respectivamente, foi de 40,9% e 41,7%, para o TR Bio-Manguinhos; 13,6% e 29,5%, para o TR DPP Bio-Manguinhos e 52,9% de frequência de positividade para IgG no ELISA. Com isso, observamos a discrepância entre os resultados, corroborando com a necessidade de comparação entre os diferentes métodos de diagnóstico sorológico para anticorpos direcionados ao SARS-CoV-2.

A etapa de inclusão dos participantes em nosso estudo foi de novembro de 2020 a janeiro de 2021. Neste período, o número de casos diagnosticados da COVID-19 no Brasil era de 9.21 milhões (OUR WORLD IN DATA, 2022) e em Salvador de 127.227 mil casos (USP, 2022). De acordo com a Secretaria Municipal de Saúde de Salvador (2021), o percentual de indivíduos positivos para anticorpos contra o SARS-CoV-2 era de 20%. Resultado semelhante ao do nosso estudo, onde esse percentual é de 23,6% para IgM e 47,8% para IgG.

Um estudo de soroprevalência realizado no Brasil, em maio de 2020, com 24.995 participantes, teve como resultado 1,39% de soroprevalência no país (HALLAL et al, 2020). Também em períodos anteriores ao nosso estudo, no Rio de Janeiro, em abril de 2020, tendo como amostra 2.857 doadores de sangue, foi estimado o percentual de 3,8% de pessoas com anticorpos contra o SARS-CoV-2 (AMORIM FILHO et al, 2020). No Rio Grande do Sul, tendo como amostra em média 4.500 participantes da população em geral, foram observados percentuais de 0,048% e 0,135% em abril de 2020, e de 0,222% em maio de 2020 (SILVEIRA et al, 2020). Outro estudo realizado no Rio Grande do Sul, com 18.000 participantes da população em geral, teve como resultado 1% de soroprevalência no período de junho a setembro de 2020 (MESENBURG et al, 2021). Em São Paulo, em maio de 2020, a soroprevalência foi de 4,7% em uma amostra de 517 participantes da população em geral (TESS et al, 2020), a 6% em uma amostra de 463 participantes da população em geral (TESS et al, 2021). No estado de Sergipe em maio de 2020, em um estudo com 2.921 participantes da população em geral, foi detectada soroprevalência de 11,9% (BORGES et al, 2020). No Maranhão, em um estudo com 4.630 participantes da população geral, a soroprevalência foi maior que dos outros estados citados, tendo entre julho e agosto de 2020, 40,4% de positividade, e 38,1% em outubro de 2020 (SILVA et al, 2020). No Amazonas, a soroprevalência variou de 0,1% em fevereiro de 2020, a 46,3% em junho de 2020 (BUSS et al, 2020), tendo em média 800 amostras de doadores de sangue em cada inquérito. Tais variações podem ser explicadas pela diferença da proporção de casos pelo país, os diferentes períodos dos estudos, assim como, pelos diferentes métodos utilizados.

Em outros países, estudos soroepidemiológicos também foram realizados, como o realizado no Reino Unido, no período de junho e julho de 2020, no qual 105.651 pessoas foram testadas utilizando um teste rápido. Neste estudo, foi encontrada 6% de positividade de IgG entre os testados (WARD et al, 2021). Resultados de estudos realizados na Índia, demonstraram que, neste mesmo período, o percentual da população com anticorpos anti-SARS-CoV-2 era de 0,73%, aumentando para 7,1% no período de agosto e setembro de 2020. Chegando a 16% no período de dezembro de 2020 a janeiro de 2021 (MURHEKAR et al, 2021).

Há diversos estudos internacionais que avaliam o desempenho diagnóstico dos testes sorológicos comerciais (BATRA et al, 2020; CHARPENTIER et al, 2020; HARLEY; GUNSOLUS, 2021; KOHMER et al, 2020; LAU et al, 2021). Alguns destes estudos utilizaram testes semelhantes aos avaliados no presente estudo. Todavia, diferentemente de nosso estudo, a RT-PCR foi empregada como padrão-ouro, o que permitiu a avaliação da acurácia dos imunoenaios. Esta foi uma limitação do nosso estudo, que não avaliou os participantes do estudo com teste molecular. No presente estudo, ao comparar os resultados dos testes rápidos para detecção de anticorpos IgM entre si e analisar o nível de concordância entre estes, foi observada que a concordância variou de ruim a fraca. Para anticorpos IgG, a concordância variou entre fraca e moderada. Estas variações podem ser justificadas pelas diferentes proteínas alvo utilizadas nos testes. Estas baixas concordâncias diferem dados descritos na literatura, como em um estudo realizado nos Estados Unidos que comparou dois testes rápidos - Panbio™ e Architect™, ambos para detecção de anticorpos do tipo IgG direcionados à proteína N do SARS-CoV-2. O Panbio™ apresentou uma concordância de 99,3% com o Architect™ (BATRA et al, 2020).

Nossos resultados indicam, através da frequência de positividade, que o TR Bio-Manguinhos apresentou os melhores resultados para detecção de anticorpos do tipo IgM. Para detecção de IgG, o TR Abbott apresentou a maior positividade, ficando atrás apenas para o ELISA. De fato, o ELISA, por detectar anticorpos específicos contra a proteína S do vírus, se caracteriza como mais específico do que os testes rápidos.

Em nossos resultados, quando comparamos os testes rápidos e o ELISA, a concordância variou entre moderada e considerável. Resultado inferior aos encontrados na literatura. Um estudo realizado na França comparou o desempenho diagnóstico de dois testes rápidos (TR Covid-Presto® *test rapid* Covid19 IgG/IgM e TR NG-Test® IgM-IgG COVID-19) e um imunoenai (Abbott SARS-CoV-2 IgG). Foi demonstrada uma concordância excelente entre os dois TRs e estes com o imunoenai (CHARPENTIER et al, 2020). Assim como, o estudo realizado em Singapura, que comparou o TR Abbott Panbio IgG/IgM – o mesmo utilizado em nosso estudo, com o TR Roche SARS-CoV-2 e um imunoenai (Abbott Architect IgM, Architect IgG), obtendo concordância de 97,2% entre os TRs e o imunoenai avaliados (LAU et al, 2021).

Nosso estudo foi efetuado com uma amostra da população em um período anterior ao início da vacinação no Brasil. Dessa forma, os resultados poderiam ser diferentes no contexto atual, com essa mesma amostra, em relação aos testes rápidos, uma vez que, estes objetivam a identificação de anticorpos contra várias proteínas do SARS-CoV-2 (os dois testes de Bio-

Manguinhos) e o TR *Abbott* visa a identificação de anticorpos contra a proteína N do SARS-CoV-2. Isso porque, devido à sua metodologia de síntese, as vacinas aplicadas no Brasil, dos laboratórios Pfizer (PFIZER, 2020); Janssen (SADOFF et al, 2021) e Oxford (VOYSEY et al, 2020) geram a produção de anticorpos contra a proteína S do vírus e a vacina Coronovac (HAN et al, 2021), também empregada no Brasil, promove a geração de anticorpos contra todas as proteínas do vírus.

Ao utilizar a medida de *odds ratio* para avaliar a chance de resultado positivo nos testes para detecção de anticorpos do tipo IgM direcionados ao SARS-CoV-2, foram observados valores que variaram de 1,7 a 2,9 para o TR Bio-Manguinhos e 1,7 a 1,9 para o TR DPP Bio-Manguinhos. Quando avaliada a mesma medida em relação a detecção de anticorpos do tipo IgG, os valores variaram de 1,8 a 3 para o TR Abbott, 2,2 a 3,6 para o TR Bio-Manguinhos e 1,7 a 2,3 para o TR DPP Bio-Manguinhos. Em relação ao ELISA, os valores de *odds ratio* variaram de 2,1 a 4,9. Ao avaliar a associação entre suspeita da COVID-19 e diagnóstico médico da doença e chance de positividade para IgG, observamos que há de 1,9 a 2,3 vezes mais chance de ser positivo no TR DPP Bio-Manguinhos e TR Bio-Manguinhos, respectivamente.

O mesmo pode ser observado na análise de associação entre suspeita da COVID-19 e diagnóstico laboratorial da doença. Quando avaliado o período entre o surgimento dos sintomas suspeitos da COVID-19 dos participantes acometidos e a frequência de detecção dos anticorpos produzidos a partir da suspeita clínica, através dos testes rápidos e do ELISA para pesquisa de IgG, aqueles que tiveram sintomas há menos de um mês apresentaram percentual de positividade entre 35,7% e 64,3%. Em uma análise semelhante, na qual foi questionado aos participantes do estudo se apresentaram algum sintoma suspeito da COVID-19 e a positividade destes para anticorpos contra o SARS-CoV-2, dos que haviam apresentado sintomas duas semanas antes da inserção no estudo, 53,4% foram positivos (TESS et al, 2021). Tendo um resultado semelhante ao estudo de Silveira (2020), no qual 59,7% dos participantes do soro inquérito que relataram ter tido três ou mais sintomas suspeitos da COVID-19, foram positivos para anticorpos contra o SARS-CoV-2.

Analizamos também as medidas de prevenção à COVID-19 utilizadas pelos participantes no período do início da pandemia e os resultados dos testes rápidos e do ELISA. Entre aqueles que informaram que praticavam a lavagem de mãos, a positividade variou entre 60,3% e 47,9%. Resultados semelhantes foram relatados por Silveira (2020), no qual 54,3% dos participantes que declararam a prática de lavagem de mãos nesse período foram positivos para anticorpos contra o SARS-CoV-2. Quanto ao uso de máscaras, entre os que declararam o

uso, a positividade variou entre 59,5% e 47,3%. Resultados menores do que o encontrado na literatura, na qual 64,7% dos que relataram utilizar máscaras de proteção no período do início da pandemia foram positivos (SILVEIRA et al, 2020). Quanto ao distanciamento social, entre os que informaram que o praticava, a positividade variou de 60,3% a 48,3%. Resultados semelhantes foram descritos por Silveira (2020), no qual 55,4% dos que informaram praticar o distanciamento social foram positivos para SARS-CoV-2. O alto percentual de positividade entre os que relataram a prática de medidas não farmacológicas de prevenção à COVID-19 pode ser justificado pelo viés da autodeclaração da resposta, tal como, pela prática inadequada da medida de prevenção.

7 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, é possível concluir que, dentre os testes sorológicos para a detecção de anticorpos do tipo IgM direcionados ao SARS-CoV-2, o teste rápido Bio-Manguinhos foi o melhor teste para esse tipo de diagnóstico. Em relação à detecção de anticorpos do tipo IgG, o teste rápido Abbott teve a maior taxa de detecção dentre os TRs avaliados. Neste contexto, o ELISA teve a melhor detecção sorológica de IgG. Quanto a concordância entre os TRs, a variação de valores pode ser justificada pela diferença dos antígenos usados para captura de anticorpos anti-SARS-CoV-2. Havendo uma melhor concordância entre os TRs e o ELISA, pelo aumento da especificidade do segundo método.

Como limitação desse trabalho, tem-se a ausência da caracterização das amostras através do padrão-ouro (PCR), dessa forma, dificultando a comparação dos métodos analisados e impossibilitando a análise de características desses métodos como a sensibilidade e a especificidade. Foi possível a realização apenas de análises comparativas de concordância entre os testes e o ELISA analisados no estudo. Além disso, o questionário foi baseado em autorrespostas, sendo assim, as perguntas sobre exposição ao risco de infecção pelo SARS-CoV-2 e as medidas de prevenção a mesma pode levar à resultados inconsistentes sobre a chance de ser positivo nos testes avaliados e as medidas de prevenção à infecção. Desse modo, a interpretação dos dados obtidos se baseia em inferência através dos métodos estatísticos utilizados no estudo.

Concluimos que, dentro do contexto em que os testes rápidos foram desenhados e produzidos, a sua utilização permitiu o diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2, possibilitando avaliação da soroprevalência nas localidades onde estes foram utilizados. Este fato revelou um panorama real e prático do decorrer da infecção e do estado da pandemia em tais localidades. Sendo assim, os testes rápidos foram úteis no contexto passado, pela alta demanda e necessidade de entendimento da ocorrência da doença, mas não no contexto atual, no qual as vacinas foram introduzidas e a presença de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 nos indivíduos testados não permite diferenciar infecção e vacina.

REFERÊNCIAS

ABBOTT. **Panbio™ covid-19 Ag rapid test device**. Bula. 2021.

ABBOTT. Predicted Impact of Variants on Abbott SARS-CoV-2/COVID-19 Diagnostic Tests. **Disponível em:**

<https://www.molecular.abbott/sal/AMD.15594%20Cross%20Division%20COVID%20Variant%20Tech%20Brief_Web.pdf>. **Acesso em:** 20 de fevereiro de 2022.

ALIMOHAMADI, Y., et al. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **J Prev Med HYG**. 2020.

ALVIM, R.G.F. et al. An affordable anti-sars-cov-2 spike ELISA test for early detection of igg seroconversion suited for large-scale surveillance studies in low-income countries. **medRxiv**, 2020.

ALVIM, R.G.F. et al. Development and large-scale validation of a highly accurate SARS-COV-2 serological test using regular test strips for autonomous and affordable finger-prick sample collection, transportation, and storage. **medRxiv**, 2021.

BAI, Y., et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. **JAMA**. 2020.

BATRA, R., et al. A comparative evaluation between the Abbott Panbio™ COVID-19 IgG/IgM rapid test device and Abbott Architect™ SARS CoV-2 IgG assay. **J Clin Virol**. 2020.

BEYERSTEDT, S., CASARO, E.B., RANGEL, E.B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 2021.

BIO-MANGUINHOS. TR COVID-19 IGM/IGG Bio-Manguinhos. Bula. 2020.

BIO-MANGUINHOS. TR DPP® COVID-19 IGM/IGG Bio-Manguinhos. Bula. 2020.

BORGES, L.P. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies in an asymptomatic population in Sergipe, Brazil. **Rev Panam Salud Publica**. 2020.

BOUASSA, R.S.M., et al. Unexpected high frequency of unspecific reactivities by testing pre-epidemic blood specimens from Europe and Africa with SARS-CoV-2 IgG-IgM antibody rapid tests points to IgM as the Achilles heel. **J Med Virol**. 2021.

BOUZID, D. Rapid diagnostic tests for infectious diseases in the emergency department. **Clin Microbiol Infect**. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel Coronavírus**. [Brasília?], 2022. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 07 de abril de 2022.

BUSS, L.F. et al. COVID-19 herd immunity in the Brazilian Amazon. **medRxiv**. 2020.

CAVALCANTE, J.R., et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 2020.

CESPEDES, M.S., SOUZA, J.C.R.P. Coronavirus: a clinical update of COVID-19. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, 2020.

CHARPENTIER, C. et al. Performance evaluation of two SARS-CoV-2 IgG/IgM rapid tests (Covid-Presto and NG-Test) and one IgG automated immunoassay (Abbott). **J Clin Virol**. 2020.

CHOE, J.Y., et al. Diagnostic performance of immunochromatography assay for rapid detection of IgM and IgG in coronavirus disease 2019. **J Med Virol**. 2020.

CIOTTI, M., et al. Performance of a rapid antigen test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **J Med Virol**. 2021.

Coronavirus Pandemic (COVID-19). Disponível em: <<https://ourworldindata.org/coronavirus#coronavirus-country-profiles>>. Acesso em: 14 de junho de 2021.

COVID-19 Brasil. Município de Salvador - Estado da Bahia. Disponível em: <<https://ciis.fmrp.usp.br/covid19/salvador-ba/>>. Acesso em: 21 de fevereiro de 2022.

DENG, H. et al. Endothelial Dysfunction and SARS-CoV-2 Infection: Association and Therapeutic Strategies. **Pathogens**. 2021.

DIAO, B., et al. Accuracy of a nucleocapsid protein antigen rapid test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **Clin Microbiol Infect**. 2021.

DINNES, J., et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **Cochrane Database Syst Rev**. 2020.

DRAIN, P.K. Rapid Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. **The New England Journal of Medicine**. 2022.

ECHEGARAY, F., et al. Adapting Rapid Diagnostic Tests to Detect Historical Dengue Virus Infections. **Front Immunol**. 2021.

FLEISCHER, E., ARONSON, P.L. Rapid Diagnostic Tests for Meningitis and Encephalitis - Biofire®. **Pediatr Emerg Care**. 2020.

AMORIM FILHO, Luiz et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil. **Revista de Saúde Pública**. 2020.

FREEMAN, B., et al. Validation of a SARS-CoV-2 spike protein ELISA for use in contact investigations and serosurveillance. **bioRxiv**. Preprint. 2020.

G1. **Inquérito epidemiológico aponta 20% da população de Salvador contraiu Covid-19 - Secretaria Municipal de Saúde de Salvador**. Salvador, 2021 Disponível em: <<https://g1.globo.com/ba/bahia/noticia/2021/01/25/inquerito-epidemiologico-aponta-que->

apenas-20percent-da-populacao-de-salvador-contraiu-covid-19.ghtml>. Acesso em: 17 de março de 2022.

GAO, W.J., LI, L.M. Advances on presymptomatic or asymptomatic carrier transmission of COVID-19. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi**. 2020.

GOH, G.K-M., DUNKER, A.K., UVERSKY, V. Prediction of Intrinsic Disorder in MERS-CoV/HCoV-EMC Supports a High Oral-Fecal Transmission. **PLoS Curr**. 2013.

GONÇALVES, L.F. et al. Smell and taste alterations in COVID-19 patients: a systematic review. **REV ASSOC MED BRAS**, 2020.

GUDBJARTSSON, D.F. et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. **The New England Journal of Medicine**. 2020.

HALLAL, P.C. et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. **Lancet**. 2020.

HAN, B. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. **Lancet Infect Dis**. 2021.

HARLEY, K., GUNSOLUS, I.L. Comparison of the Clinical Performances of the Abbott Alinity IgG, Abbott Architect IgM, and Roche Elecsys Total SARS-CoV2 Antibody Assays. **J Clin Microbiol**. 2020.

HARRISON, A.G., LIN, T., WANG, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends in Immunology**. 2020.

HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**. 2021.

KHARLAMOVA, N., et al. False Positive Results in SARS-CoV-2 Serological Tests for Samples From Patients With Chronic Inflammatory Diseases. **Front Immunol**. 2021.

KIRTIPAL, N., BHARADWAJ, S., KANG, S.G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, Genetics and Evolution**, 2020.

KOHMER, N. et al. Clinical performance of different SARS-CoV-2 IgG antibody tests. **Journal of Medical Virology**. 2020.

KRÄHLING, V., et al. Development and characterization of an indirect ELISA to detect SARS-CoV-2 spike protein-specific antibodies. **J Immunol Methods**. 2021.

KSIAZEK, T.G., et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. **N Engl J Med**. 2003.

KUMAR, M., KHODOR, A.S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. **Journal of Translational Medicine**, volume 18, 2020.

LA MARCA, A., et al. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. **RBMO**. 2020.

LAI, C.C., et al. Asymptomatic carrier state, acuterespiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**. 2020.

LAI, C.K.C., LAM, W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. **Biochem Biophys Res Commun**. 2021.

LANA, R.M., et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cad. Saúde Pública**, 2020.

LAU, C.S. et al. Performance of two rapid point of care SARS-COV-2 antibody assays against laboratory-based automated chemiluminescent immunoassays for SARS-COV-2 IG-G, IG-M and total antibodies. **Pract Lab Med**. 2021.

LI, Z., et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. **J Med Virol**. 2020.

LUO, S.H., et al. A confirmed asymptomatic carrier of 2019 novel coronavirus. **Chinese Medical Journal**. 2020.

MAGNO, L., et al. Challenges and proposals for scaling up COVID-19 testing and diagnosis in Brazil. **Ciência e Saúde Coletiva**. 2020.

MAJUMDER, J., MINKO, T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. **The AAPS Journal**, v. 23, 2021.

MCINTOSH, K., HIRSCH, M., BLOOM, A. Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19). **Disponível em:** <<http://www2.ebserh.gov.br/documents/1688403/5111980/4.pdf/49227786-d768-470e-9ea2-7e021aa96cc9>>. Acesso em: 08 de novembro de 2020.

MERCER, T.R., SALIT, M. Testing at scale during the COVID-19 pandemic. **Nature Reviews Genetics**. 2021.

MESENBURG, M.A. et al. Prevalence of symptoms of COVID-19 in the state of Rio Grande do Sul: results of a population-based study with 18,000 participants. **Revista de Saúde Pública**. 2021.

MOHAMADIAN, M., et al. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **J Gene Med**. 2021.

MURHEKAR, M.V. et al. SARS-CoV-2 seroprevalence among the general population and healthcare workers in India, December 2020-January 2021. **Int J Infect Dis**. 2021.

NUCCETELLI, M., et al. SARS-CoV-2 infection serology: a useful tool to overcome lockdown? **Cell Death Discov**. 2020.

- OGRIS, G., HOFINGER, C. **COVID-19 Prevalence**. Disponível em: <https://www.sora.at/fileadmin/downloads/projekte/Austria_COVID-19_Prevalence_BMBWF_SORA_20200410_EN_Version.pdf>. Acesso em: 08 de abril de 2022.
- ONG, D.S.Y., et al. Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected coronavirus disease 2019 presenting to the hospital. **Clinical Microbiology and Infection**. 2020.
- PARADISO, A. V., et al. Rapid Serological Assays and SARS-CoV-2 Real-Time Polymerase Chain Reaction Assays for the Detection of SARS-CoV-2: Comparative Study. **J Med Internet Res**. 2020.
- PFIZER. **A phase 1/2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind, dose-finding study to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of sars-cov-2 rna vaccine candidates against covid-19 in healthy individuals**. Disponível em: <https://cdn.pfizer.com/pfizercom/2020-11/C4591001_Clinical_Protocol_Nov2020.pdf>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2022.
- PRAZUCK, T., et al. Evaluation of performance of two SARS-CoV-2 Rapid IgM-IgG combined antibody tests on capillary whole blood samples from the fingertip. **PLoS One**. 2020.
- QADRI, S.M.H., DeSILVA, M.I., ZUBAIRI, S. Rapid Test Determination of Esculin Hydrolysis. **Journal of Clinical Microbiology**. 1980.
- QADRI, S.M.H., et al. Comparison of Spot Esculin Hydrolysis with the PathoTec Strip Test for Rapid Differentiation of Anaerobic Bacteria. **Journal of Clinical Microbiology**. 1981.
- RANJAN, P., et al. Rapid diagnosis of SARS-CoV-2 using potential point-of-care electrochemical immunosensor: Toward the future prospects. **Int Rev Immunol**. 2021.
- RAO, M.K.K., KAPILA, K., GUPTA, R.M. Enzyme Linked Immunosorbent Assays Revisited. **Med J Armed Forces India**. 1997.
- RITCHIE, Hannah et al. **Brazil: Coronavirus Pandemic Country Profile, c2022**. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/coronavirus/country/brazil>>. Acesso em: 21 de fevereiro de 2022.
- RODELES, L.M. et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG in asymptomatic and paucisymptomatic people over a 5 month survey in Argentina. **Rev Panam Salud Publica**. 2021.
- ROY, V., et al. SARS-CoV-2-specific ELISA development. **J Immunol Methods**. 2020.
- SADOFF, J. et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. **The New England Journal of Medicine**. 2021.
- SAKAMOTO, S., et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative/qualitative analysis of plant secondary metabolites. **J Nat Med**. 2018.

SCOHY, A., et al. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. **J Clin Virol**. 2020.

BAHIA. SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DA BAHIA. Central Integrada de Comando e Controle da Saúde. Disponível em: <<https://bi.saude.ba.gov.br/transparencia/>>. Acesso em: 07 de abril de 2022.

BAHIA. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SALVADOR. **Indicadores COVID-19**. Disponível em: <<http://www.saude.salvador.ba.gov.br/covid/indicadorescovid/>>. Acesso em: 07 de abril de 2022.

SILVA, A.A.M. **Prevalência da infecção pelo vírus SARS-Cov-2 no Maranhão, Brasil - Fase 2**. Disponível em: <<https://www.saude.ma.gov.br/wp-content/uploads/2020/11/Inquerito-Sorologico-Maranhao-Fase-2.pdf>>. Acesso em: 08 de janeiro de 2022.

SILVEIRA, M.F. Population-based surveys of antibodies against SARS-CoV-2 in Southern Brazil. **Nature**. 2020.

STÜRENBURG, E., JUNKER, R. Point-of-Care Testing in Microbiology: The Advantages and Disadvantages of Immunochromatographic Test Strips. **Dtsch Arztebl Int**. 2009.

TALEGHANI, N., TAGHIPOUR, F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. **Biosensors and Bioelectronics** 174 (2021).

TANG, Y-W., et al. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. **J Clin Microbiol**. 2020.

TESS, B.H. et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in the municipality of São Paulo, Brazil, ten weeks after the first reported case. **medRxiv**, 2020.

TESS, B.H. et al. Assessment of initial SARS-CoV-2 seroprevalence in the most affected districts in the municipality of São Paulo, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 2021.

TOZETTO-MENDOZA, T.R., et al. Nucleoprotein-based ELISA for detection of SARS-COV-2 IgG antibodies: Could an old assay be suitable for serodiagnosis of the new coronavirus? **J Virol Methods**. 2021.

TRÉ-HARDY, M., et al. Analytical and clinical validation of an ELISA for specific SARS-CoV-2 IgG, IgA, and IgM antibodies. **J Med Virol**. 2020.

UDUGAMA, B. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. **ACS Nano**. 2020.

VOYSEY, M. et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. **Lancet**. 2021.

VROVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. **Nature Reviews Microbiology**. 2021.

VANDENBERG, O., et al. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. **Nature Reviews Microbiology**. 2021.

WANG, M.Y. et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. 2020.

WARD, H. et al. Declining prevalence of antibody positivity to SARS-CoV-2: a community study of 365,000 adults. **Lancet**. 2021.

WERNIKE, K., et al. Multi-species ELISA for the detection of antibodies against SARS-CoV-2 in animals. **Transbound Emerg Dis**. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. WHO: 2022. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 17 de agosto de 2021.

_____. **Coronavirus (COVID-19) data**. WHO: 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/data>>. Acesso em: 07 de abril de 2022.

_____. **Timeline**: WHO's COVID-19 response. WHO: 2022. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>>. Acesso em: 04 de julho de 2022.

WONG, J., et al. High proportion of asymptomatic and presymptomatic COVID-19 infections in air passengers to Brunei. **Journal of Travel Medicine**. 2020.

YAN, L., et al. Cryo-EM Structure of an Extended SARS-CoV-2 Replication and Transcription Complex Reveals an Intermediate State in Cap Synthesis. **Cell**. 2021.

YANG, H., RAO, Z. Structural biology of SARS- CoV-2 and implications for therapeutic development. **Nature Reviews, Microbiology**. Volume 19, Novembro 2021.

YU, S-T., et al. Clinical evaluation of rapid fluorescent diagnostic immunochromatographic test for influenza A virus (H1N1). **Scientific Reports**. 2018.

ZHANG, Y.Z., HOLMES, E.C. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. **Cell**. 2020.

ZHOU, C., et al. Evaluation of serum IgM and IgG antibodies in COVID-19 patients by enzyme linked immunosorbent assay. **J Med Virol**. 2020.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**. 2012.

ZHU, N., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**. 2020.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para responsáveis legais de menores de 18 anos de idade

**Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde
Universidade Federal da Bahia
Secretaria de Saúde de Salvador**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Para responsáveis legais de menores de 18 anos de idade

Nome do Projeto: Soroprevalência e resposta imune associada à infecção pelo SARS-CoV-2 em Salvador

Nome do Participante: | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ |

No. de identificação do participante: | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ |

Para ser lido por todos os responsáveis legais de participantes menores de idade: As informações a seguir descrevem a pesquisa e o papel do menor como participante. Por favor, leia com atenção e sinta-se à vontade para tirar qualquer dúvida com o entrevistador.

Objetivo da Pesquisa: Esta é uma pesquisa sobre o novo coronavírus e a doença que ele causa, a Covid-19. Esta pesquisa está sendo realizada pela Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde, pela Universidade Federal da Bahia e pela Secretaria de Saúde de Salvador. A Covid-19 tem causado grandes epidemias em todo o mundo, incluindo o Brasil. Porém, nem todas as pessoas que são infectadas pelo vírus ficam doentes. Além disso, algumas pessoas que ficam doentes apresentam sintomas leves e não fazem um exame para confirmar o diagnóstico. Por isso, a real quantidade de pessoas que já foram infectadas pelo novo coronavírus não é bem conhecida. Mas se o governo tiver bons dados sobre em quais locais o vírus se disseminou mais e em quais se disseminou menos, ele poderia guiar melhor o combate ao vírus. O objetivo desta pesquisa é justamente descobrir em quais bairros de Salvador houve uma maior e em que bairros houve uma menor transmissão do novo coronavírus. Para isso, nós pretendemos sortear e testar muitos moradores, de diferentes bairros da cidade. Nós estamos convidando o(a) menor de idade pelo(a) qual você é responsável a participar da pesquisa porque você ele(a) foi sorteado para avaliarmos se ele(a) já teve ou não uma infecção pelo novo coronavírus, ou porque ele(a) reside na mesma casa de uma pessoa que foi sorteada e que teve o resultado positivo em um teste para identificar uma infecção anterior pelo novo coronavírus.

Procedimentos a serem seguidos: Se você aceitar que o(a) menor de idade pelo(a) qual você é responsável participe desta pesquisa, após ter esclarecido todas as suas dúvidas, o entrevistador fará algumas perguntas a ele(a) sobre a saúde dele(a) e da família e um técnico treinado coletará uma amostra de sangue furando a ponta do dedo dele(a) com uma agulha. O sangue coletado do dedo será usado em um teste rápido para vermos se ele(a) já teve uma infecção pelo novo coronavírus. Também aplicaremos um pouco do sangue de dedo contra um pedaço de papel e o guardaremos para, no futuro, se precisarmos, repetirmos o teste. Nós informaremos o resultado do teste rápido em cerca de 20 minutos. Algumas pessoas que tiverem o resultado do teste rápido negativo e todas que tiverem o resultado do teste rápido positivo serão também convidadas para coletar um pouco de sangue (pouco mais de 1 colher de sopa, 20 mililitros) de uma veia do braço, usando uma seringa e agulha, e também serão convidados para coletar um pouco de saliva (cuspe) em um copo coletor. O sangue coletado da veia e o cuspe poderão ser usados para confirmar o resultado do teste rápido e para fazer outros exames que nos ajudem a entender melhor quem realmente teve uma infecção pelo novo coronavírus. Também podem nos ajudar a entender se algumas características genéticas e os níveis de hormônios sexuais podem influenciar na presença de imunidade contra o novo coronavírus. Nem todos os participantes que tiverem coleta de saliva e de sangue da veia vão ter todos estes exames realizados e os resultados obtidos somente serão importantes quando analisados para o conjunto de pessoas testadas. Por isso, o(a) menor de idade pelo(a) qual você é responsável poderá não receber qualquer resultado laboratorial referente a estas amostras. O(a) menor de idade pelo(a) qual você é responsável poderá sentir um pouco de dor nos locais de coleta do sangue (ponta do dedo e braço) e mais raramente poderá aparecer uma mancha roxa ou uma infecção no local, mas este risco será reduzido ao mínimo porque um profissional treinado irá realizar as coletas. Algumas pessoas que tiverem um resultado positivo no teste rápido serão convidadas para repetir a participação no estudo, respondendo novamente algumas perguntas sobre a saúde e repetindo a coleta de sangue e saliva depois de 2, 3, 6, 12 e 18 meses. Se o(a) menor de idade pelo(a) qual você é responsável for selecionado para ser repetir a participação no estudo, nós entraremos em contato com você por telefone para agendar as visitas a sua casa. Se el(a) tiver um resultado positivo em um dos testes, também consultaremos os registros da vigilância epidemiológica de Salvador para verificar se a infecção foi registrada, se sim, vamos obter os dados sobre os sintomas e exames realizados.

Confidencialidade: As respostas durante a entrevista, os resultados dos seus testes para COVID-19 e as informações que podemos vir a obter com a vigilância epidemiológica serão confidenciais. Apenas você, o grupo de pesquisadores deste estudo e os Comitês de Ética em Pesquisas terão acesso a estas informações. O(a) menor de idade pelo(a) qual você é responsável não será identificado em nenhum relatório ou publicação resultante da pesquisa. Qualquer informação que possa identificá-lo(a) não será divulgada quando os resultados da pesquisa forem apresentados. Entretanto, os profissionais de saúde são obrigados a informar às secretarias de saúde sobre a identificação de infecções pelo novo coronavírus. Por isso, se os exames que fizermos confirmarem que o(a) menor de idade pelo(a) qual você é responsável já teve esta infecção, nós informaremos os resultados à secretaria de saúde de Salvador para fins de registro.

Rubrica do investigador: _____ *Rubrica do participante:* _____

No. de identificação do participante: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Participação Voluntária: A participação do(a) menor de idade pelo(a) qual você é responsável nesta pesquisa é voluntária. Você pode recusar que ele(a) participe ou interromper a participação dele(a) em qualquer momento. A equipe de estudo também pode optar por encerrar a participação dele(a) durante ou no fim da pesquisa. Neste caso, você será avisado. Durante a entrevista, você e o(a) menor de idade pelo(a) qual você é responsável tem todo o direito de se recusar a responder qualquer pergunta. Também pode se negar a fazer a coleta de sangue ou de saliva. A recusa em participar de todo ou de parte desta pesquisa não afetará as relações presentes ou futuras com as instituições envolvidas na pesquisa. Você não será responsável por nenhuma despesa associada com esta pesquisa e não receberá ajuda financeira para participar do estudo. O(a) menor de idade pelo(a) qual você é responsável tem o direito a indenização e assistência integral frente a qualquer dano decorrente da participação na pesquisa. Este termo de consentimento será preenchido em duas vias e você receberá uma das vias.

Grupo de Contato: Se no futuro você tiver qualquer dúvida sobre a participação do(a) menor de idade pelo(a) qual você é responsável ou sobre seus direitos como participante na pesquisa, por favor, entre em contato com o Dr. Guilherme Ribeiro, Pesquisador do Instituto Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão, 121, Brotas, Salvador, telefones (71) 3176-2281 ou 99624-8838, ou com o Comitê de Ética em Pesquisas, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador, telefone (71) 3176-2285, e-mail: cep@bahia.fiocruz.br.

Sim, eu concordo Não, eu não concordo

Outras doenças podem causar sintomas semelhantes àqueles causados pelo coronavírus. Por isso, gostaríamos de sua autorização para armazenarmos e, se necessário, testarmos no futuro as amostras de sangue e de saliva para outras doenças que causam sintomas parecidos. Entretanto, é importante chamar atenção que as amostras armazenadas só serão utilizadas nesses outros estudos após aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Sim, eu concordo Não, eu não concordo

Assinatura do participante do estudo Data Hora



Impressão digital do participante do estudo
(em caso de dificuldade para assinar o nome)

Assinatura do Investigador Data Hora

Assinatura da Testemunha Data Hora
(em caso de assinatura por impressão digital)

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participantes com idade entre 5 e 11 anos

**Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde
Universidade Federal da Bahia
Secretaria de Saúde de Salvador**

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Para participantes com idade entre 5 e 11 anos**

Nome do Projeto: Soroprevalência e resposta imune associada à infecção pelo SARS-CoV-2 em Salvador

Nome do Participante: | |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_|

No. de identificação do participante: | |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_|

Para ser lido por todos os participantes com idade entre 5 e 11 anos: As informações a seguir descrevem a pesquisa e como será sua participação. Por favor, leia com atenção e se tiver alguma dúvida pode perguntar ao entrevistador.

A Covid-19 é uma doença que passa de pessoa para pessoa e muita gente já se infectou em todo mundo. Esta pesquisa pretende descobrir os bairros de Salvador em que mais pessoas se infectaram. Para isso, nós vamos sortear e testar moradores de diferentes bairros da cidade. Você está sendo convidado a participar da pesquisa porque você foi sorteado ou porque você mora na mesma casa de uma pessoa que foi sorteada e que o resultado do teste que fizemos para Covid-19 foi positivo.

Se você concordar em ajudar, nós faremos a você e a seus pais ou responsáveis algumas perguntas sobre sua saúde. Depois, vamos coletar uma amostra de seu sangue furando a ponta do seu dedo com uma agulha. O sangue do seu dedo será usado em um teste rápido para vermos se você já teve alguma vez na vida uma infecção pelo novo coronavírus. Também vamos colocar um pouco do sangue do seu dedo em um pedaço de papel e vamos guardar para, se precisarmos, repetirmos o teste. Nós vamos lhe dizer o resultado do teste rápido em cerca de 20 minutos. Algumas pessoas que tiverem um resultado negativo e todas que tiverem um resultado positivo serão também convidadas para coletar um pouco de sangue (pouco mais de 1 colher de sopa, 20 mililitros) de uma veia do braço, usando uma seringa e agulha. Também serão convidados para coletar um pouco de cuspido em um copinho. O sangue do braço e o cuspido poderão ser usados em outros exames para o novo coronavírus e para ajudar a entendermos porque algumas pessoas ficam protegidas do novo coronavírus por um longo tempo e outras não. Você poderá não receber os resultados destes outros exames, mesmo que eles sejam realizados.

Se você ou seus pais ou responsáveis não concordarem com a sua participação, ou se você quiser desistir da participação depois de ter aceito, não haverá problema e isso não prejudicará os cuidados médicos que você tem direito.

Assentimento: Eu entendi a minha participação no estudo. Minhas perguntas foram respondidas. Entendo que se eu não quiser participar, não sou obrigado, mesmo que os meus pais deem seu consentimento.

Eu voluntariamente concordo em participar do estudo

Autorizo que meu sangue e saliva sejam armazenados e testados para outras doenças além da Covid-19.

Assinatura do participante do estudo



Impressão Digital do Participante do Estudo

Data

Hora

Assinatura do Investigador

Data

Hora

No. de identificação do participante: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Participação Voluntária: Sua participação nesta pesquisa é voluntária. Você pode se recusar a participar ou interromper sua participação em qualquer momento. A equipe de estudo também pode optar por encerrar sua participação durante ou no fim da pesquisa. Neste caso, você será avisado. Durante a entrevista, você tem todo o direito de se recusar a responder qualquer pergunta. Também pode se negar a fazer a coleta de sangue ou de saliva. A recusa em participar de todo ou de parte desta pesquisa não afetará suas relações presentes ou futuras com as instituições envolvidas na pesquisa. Você não será responsável por nenhuma despesa associada com esta pesquisa e não receberá ajuda financeira para participar do estudo. Você tem o direito a indenização e assistência integral frente a qualquer dano decorrente da sua participação na pesquisa. Este termo de consentimento será preenchido em duas vias e você receberá uma das vias.

Grupo de Contato: Se no futuro você tiver qualquer dúvida sobre sua participação ou sobre seus direitos como participante na pesquisa, por favor, entre em contato com o Dr. Guilherme Ribeiro, Pesquisador do Instituto Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão, 121, Brotas, Salvador, telefones (71) 3176-2281 ou 99624-8838, ou com o Comitê de Ética em Pesquisas, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador, telefone (71) 3176-2285, e-mail: cep@bahia.fiocruz.br.

Consentimento: Eu entendi este termo de consentimento. Minhas perguntas foram devidamente respondidas. Sendo assim, eu voluntariamente concordo em participar do estudo e ter minhas amostras de sangue e saliva coletadas.

Sim, eu concordo Não, eu não concordo

Outras doenças podem causar sintomas semelhantes àqueles causados pelo coronavírus. Por isso, gostaríamos de sua autorização para armazenarmos e, se necessário, testarmos no futuro sua amostra de sangue e de saliva para outras doenças que causam sintomas parecidos. Entretanto, é importante chamar atenção que suas amostras armazenadas só serão utilizadas nesses outros estudos após aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Sim, eu concordo Não, eu não concordo

Assinatura do participante do estudo

Data

Hora



Impressão digital do participante do estudo
(em caso de dificuldade para assinar o nome)

Assinatura do Investigador

Data

Hora

Assinatura da Testemunha

Data

Hora

(em caso de assinatura por impressão digital)