

Testes rápidos de antígeno e efetividade da vacina contra a COVID-19 nos cuidados de saúde primários, em Portugal: explorando o potencial de viés

Rapid antigen testing and COVID-19 vaccine effectiveness in primary health care in Portugal: exploring the potential for bias

Verónica Gómez¹, Charlotte Laniece Delaunay³, Esther Kissling³, Nuno Verdasca², Licinia Gomes², Raquel Guiomar², Ausenda Machado¹, Ana Paula Rodrigues¹

veronica.gomez@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

(2) Departamento de Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

(3) Epiconcept, Paris, France

_Resumo

A disponibilização dos testes rápidos de antígeno (TRAg) permitiu que o diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2 possa ser feito antes ou durante uma consulta médica. Este conhecimento pode condicionar a procura de cuidados e por outro lado, o Médico de Família (MF) pode ter informação sobre o estado de infeção antes do recrutamento do doente para os estudos de efetividade vacinal. Estudos com desenho de caso-controlo teste-negativo (TND), tradicionalmente usados para estimar a efetividade da vacina contra a COVID-19, podem assim incorrer em viés se a realização dos TRAg e a consulta com o MGF variarem consoante o estado vacinal e o resultado do autoteste. Este estudo descreve os padrões de autoteste em cuidados de saúde primários e as diferenças entre indivíduos que realizaram autoteste e não, nos cuidados de saúde primários em Portugal, avaliando o potencial de viés nos estudos de efetividade vacinal contra a COVID-19.

Foram incluídos indivíduos com 60 ou mais anos com Infeção Respiratória Aguda (IRA) que consultaram um MGF entre setembro de 2022 e maio de 2023. Foram recolhidos dados demográficos, de vacinação, testagem, sinais e sintomas e comorbilidades.

Dos 166 indivíduos incluídos (21 casos, 145 controlos), 67 (40%) realizaram TRAg. Estes foram mais frequentemente mulheres (72% vs. 67%) e mais jovens (94% entre 60-79 anos vs. 87%). Os indivíduos que realizaram autotestes tiveram uma taxa de positividade para SARS-CoV-2 de apenas 10%, comparado com 14% entre aqueles que não realizaram autoteste. Além disso, apresentavam menor prevalência de doenças crónicas (64% vs. 79%) e foram menos vacinados na campanha vacinal sazonal (39% vs. 53%).

Os resultados sugerem uma possível associação negativa entre vacinação e TRAg. A elevada proporção de indivíduos que realizaram TRAg (40%) pode gerar viés no estudo de efetividade de vacinas, reforçando a necessidade de estudos com maior dimensão e estimativas de efetividade vacinal estratificadas de acordo com esta variável.

_Abstract

Rapid antigen self-tests allow SARS-CoV-2 diagnosis without consulting a General Practitioner (GP). A test-negative design (TND) study estimating COVID-19 vaccine effectiveness may be biased if self-testing and GP consultation differ by vaccination status and self-test results. This study

describes self-testing patterns and differences between self-testers and non-self-testers in primary care in Portugal to assess potential bias.

Using TND data (September 2022-May 2023), we included patients aged 60+ with Acute Respiratory Infection (ARI) consulting a GP. GPs collected data on demographics, vaccination, self-test use, and clinical status. Cases were RT-PCR positive for SARS-CoV-2; controls were negative.

Of the 166 patients included (21 cases, 145 controls), 67 (40%) performed a self-test. These individuals were more likely to be female (72% vs. 67%) and younger (94% aged 60-79 vs. 87%). Those who self-tested had a lower SARS-CoV-2 positivity rate (10% vs. 14%), a lower prevalence of chronic conditions (64% vs. 79%), and were less frequently vaccinated in the seasonal vaccination campaign (39% vs. 53%).

Results suggest a potential negative association between vaccination and self-testing. Given the high self-testing rate (40%), bias may be significant. The small sample size limited further analysis, highlighting the need for larger studies with vaccine effectiveness estimates stratified by self-testing.

_Introdução

O desenho de caso-controlo teste negativo (TND), é recomendado na avaliação da efetividade de vacinas (EV) contra a gripe e COVID-19, sendo amplamente utilizado (1,2). Em Portugal, os estudos de EV contra a gripe têm também sido baseados no TND desde 2008 e a partir de 2021, o TND foi adaptado para estimar a EV contra a COVID-19 em diferentes contextos (3,4). No TND, os indivíduos que procuram cuidados de saúde por infeção respiratória aguda são testados laboratorialmente para um vírus respiratório de interesse (por exemplo, vírus da gripe ou SARS-CoV-2) (5). Os casos são definidos como os indivíduos com teste positivo para esse agente, enquanto os indivíduos com teste negativo são classificados como controlos. A EV é estimada comparando a proporção de vacinados



artigos breves_ n. 2

entre casos e controlos, utilizando modelos de regressão logística e com ajustamento para possíveis fatores de confundimento (5). O TND tem a vantagem de minimizar viés devido ao comportamento de procura de cuidados de saúde, uma vez que os indivíduos desconhecem o agente causador de infeção, desde que uma premissa essencial seja cumprida: os controlos devem ser representativos da população de origem dos casos em termos de vacinação (6).

A implementação clássica do TND no âmbito dos cuidados de saúde primários, resulta no desconhecimento, tanto dos indivíduos como dos médicos de família, do diagnóstico laboratorial no momento de recrutamento para estudo. Porém com a introdução dos testes rápidos de antigénio (TRAg), os indivíduos podem obter um diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2 antes de consultar um profissional de saúde, o que pode alterar a procura de cuidados médicos e pode também influenciar o médico no recrutamento do indivíduo para o estudo de EV.

O comportamento de testagem pode variar ao longo do tempo, com as diretrizes e recomendações de saúde pública e de acordo com características individuais, como a idade ou presença de comorbilidades. Há pouca informação sobre a proporção de pessoas com sintomas de infeção respiratória aguda que utilizam autotestes, embora se estime que entre 12-21% da população geral em França tenha utilizado autotestes entre janeiro e maio de 2022 (7). Em Portugal, estes testes estão disponíveis em farmácias, supermercados ou para compra online desde 2021. O resultado do autoteste depende da sensibilidade e especificidade do kit utilizado e do procedimento de colheita da amostra (8).

Com a ampla disponibilização de TRAg, poderão ocorrer vieses de seleção nos estudos de efetividade da vacina com base no TND, tendo em conta que, por exemplo, pessoas vacinadas podem ser mais propensas a utilizar TRAg. Também, o resultado do TrAg (positivo ou negativo) pode influenciar a decisão de consultar o médico de família.

É, portanto, necessário compreender em que medida o uso de TRAg para SARS-CoV-2 influencia as estimativas de EV contra a COVID-19 em estudos TND ao nível dos cuidados de saúde primários.

_Objetivos

Descrever os padrões de uso de TRAg nos doentes recrutados para o estudo de efetividade da vacina contra COVID-19, nos cuidados de saúde primários em Portugal entre setembro de 2022 e maio de 2023, e analisar as diferenças entre indivíduos que realizaram ou não autoteste, avaliando o potencial de viés no cálculo da efetividade de vacinas.

_Material e métodos

No âmbito do estudo *Vaccine Effectiveness, Burden and Impact Studies* (VEBIS nos cuidados de saúde primários (4) foram identificados indivíduos com sintomas compatíveis de IRA (9), e recolhida amostras do exsudado nasofaríngeo. As amostras foram enviadas para o Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe (LNRVG) do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). Para cada participante foi preenchido um questionário epidemiológico contendo informações sociodemográficas e clínicas, incluindo a realização de TRAg antes da consulta.

Para o presente estudo, foram incluídos indivíduos com 60 ou mais anos que consultaram um médico de família com uma IRA e que pertenciam ao grupo-alvo da campanha de vacinação contra a COVID-19 no outono/inverno de 2022/2023 (10).

Foi realizada uma análise descritiva, comparando os indivíduos que realizaram um TRAg durante o atual episódio de doença que motivou a consulta com um médico de família e aqueles que não realizaram TRAg para esse episódio, segundo sexo, idade, data de início dos sintomas e data da colheita da amostra, resultado do teste RT-PCR para SARS-CoV-2, estado vacinal para a COVID-19 e para gripe, presença de doenças crónicas, positividade para outros agentes respiratórios e infeção prévia por SARS-CoV-2.

De entre os indivíduos que realizaram um TRAg para o episódio de doença, comparou-se o resultado do teste RT-PCR, na colheita realizada pelo médico de família, com o resultado do autoteste.

Foi ainda estimada a sensibilidade e especificidade dos TRAg em comparação com os testes RT-PCR realizados pelos médicos.



_Resultados

Dos 197 indivíduos inicialmente recrutados, pertencentes ao grupo etário-alvo para a vacinação (60 anos ou mais), foram excluídos 13 indivíduos vacinados nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas, 1 residente em ERPI (Estrutura Residencial para Pessoas Idosas), 7 indivíduos testados após 10 dias do início dos sintomas e 2 devido a resultados de RT-PCR para SARS-CoV-2 em falta ou inconclusivos. Além disso, foram excluídos 8 indivíduos com data da última toma de vacina desconhecida ou não plausível.

No total, foram incluídos na análise 21 casos de COVID-19 e 145 controlos com RT-PCR negativo para SARS-CoV-2.

A informação sobre TRAg estava disponível para todos os indivíduos com IRA incluídos nesta análise. Dos 166 indivíduos incluídos, 99 (60%) não realizaram TRAg e 67 (40%) realizaram. A maior proporção de TRAg realizados ocorreu em outubro de 2022 (30%), enquanto a maior proporção de indivíduos que não realizaram TRAg foi registada em novembro de 2022 (26%) ([tabela 1](#)).

A sensibilidade estimada dos TRAg, cujo resultado foi auto referido pelos indivíduos que consultaram o médico de família, em comparação com os testes RT-PCR realizados na colheita efetuada pelo médico é de 57%, e a especificidade estimada é de 100% ([tabela 2](#)).

Tabela 2: Comparação dos resultados do RT-PCR para SARS-CoV-2 e do autoteste entre os indivíduos que realizaram um autoteste para o episódio de doença pelo qual consultaram um médico de família, VEBIS Lot 5, Portugal, setembro 2022 - maio 2023.

Resultado do TRAg	Resultado PCR		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	4	0	4
Negativo	3	55	58
Desconhecido	0	5	5
Total	7	60	67

_Discussão

Os indivíduos que realizaram TRAg apresentaram menor probabilidade de estarem vacinados na campanha de vacinação contra a COVID-19 no outono/inverno de 2022/2023 (39% vs. 53%). Esta diferença pode dever-se à presença de doenças crónicas, uma vez que os que realizaram TRAg eram mais jovens: 94% tinham entre 60-79 anos, comparativamente a 87% dos que não realizaram autoteste – e a proporção de doenças crónicas era menor entre os que realizaram TRAg (64% vs. 79%, respetivamente). Os adultos mais velhos e aqueles com doenças crónicas apresentam uma maior cobertura vacinal em comparação com os adultos mais jovens e sem doenças crónicas.

Também foi menor a proporção de indivíduos que realizaram TRAg e que receberam a vacina contra a gripe na época 2022/2023 (35% vs. 53%, respetivamente). A toma da vacina em geral pode estar associada à realização de TRAg, embora, como a vacinação contra a gripe e contra a COVID-19 estejam correlacionadas, seja difícil dissociar essa relação.

Uma maior proporção de indivíduos que realizaram TRAg procurou atendimento médico 4-10 dias após o início dos sintomas (41% vs. 29%). Uma proporção semelhante de indivíduos que realizaram autoteste cumpria a definição de caso de síndrome gripal da EU (69% vs. 66%, respetivamente).

Os indivíduos que realizaram TRAg apresentaram uma taxa de positividade para SARS-CoV-2 por PCR ligeiramente inferior (10% vs. 14%). No entanto, considerando o resultado do autoteste como critério de positividade, a taxa foi menos de metade (6% vs. 14%). Isto pode indicar que as pessoas com um autoteste positivo são menos propensas a procurar um médico, ou pode refletir uma baixa sensibilidade do autoteste.

artigos breves_ n. 2

Tabela 1: Características dos indivíduos que realizaram um TRAg para o episódio de doença pelo qual consultaram um médico de família e daqueles que não realizaram TRAg, VEBIS, Portugal, setembro 2022 - maio 2023.

	Com TRAg (n=67)	Sem TRAg (n=99)
Número de participantes (%)	67 (40%)	99 (60%)
Teste PCR SARS-CoV-2		
Positivo	7/67 (10%)	14/99 (14%)
Negativo	60/67 (90%)	85/99 (86%)
Vacinação contra a COVID-19 (época 2022/2023)		
Sim	26/67 (39%)	52/99 (53%)
Não	41/67 (61%)	47/99 (47%)
Mediana do número de dias desde a última vacinação (IQR)	88 (38-120)	68 (45-90)
Cumprimento da definição de caso Síndrome Gripal ¹	46/67 (69%)	65/99 (66%)
Resultado do TRAg ²		
Positivo	4/62 (6%)	NA
Negativo	58/62 (94%)	NA
Idade [mediana (IQR)]	65 (62-73)	67 (64-75)
Grupo etário		
60-79 anos	63/67 (94%)	86/99 (87%)
≥80 anos	4/67 (6%)	13/99 (13%)
Sexo		
Feminino	48/67 (72%)	66/99 (67%)
Mês de início dos sintomas		
Setembro	1/67 (1%)	0/99 (0%)
Outubro	20/67 (30%)	11/99 (11%)
Novembro	15/67 (22%)	26/99 (26%)
Dezembro	11/67 (16%)	24/99 (24%)
Janeiro	7/67 (10%)	24/99 (24%)
Fevereiro	3/67 (4%)	9/99 (9%)
Março	3/67 (4%)	4/99 (4%)
Abril	6/67 (9%)	1/99 (1%)
Mai	1/67 (1%)	0/99 (0%)
Junho	0/67 (0%)	0/99 (0%)
Julho	0/67 (0%)	0/99 (0%)
Agosto	0/67 (0%)	0/99 (0%)
Presença de doença crónica	43/67 (64%)	78/99 (79%)
Diabetes	14/67 (21%)	25/99 (25%)
Imunossupressão	0/67 (0%)	0/99 (0%)
Doença cardiovascular	41/67 (61%)	66/99 (67%)
Doença pulmonar	6/67 (9%)	12/99 (12%)
Vacinação contra a gripe (época 2022/2023)	23/66 (35%)	51/97 (53%)
Positivo para outros vírus respiratórios (influenza, RSV, rinovírus, etc.)	14/67 (21%)	18/99 (18%)
Dias entre o início dos sintomas e a colheita		
0	0/67 (0%)	0/99 (0%)
1	6/67 (9%)	20/99 (20%)
2	16/67 (24%)	19/99 (19%)
3	17/67 (25%)	31/99 (31%)
4-7	25/67 (37%)	27/99 (27%)
8-10	3/67 (4%)	2/99 (2%)

¹ Início súbito + 1 sintoma sistémico + 1 sintoma respiratório; NA - Não se aplica.

² Os resultados dos autotestes são apresentados para os indivíduos que realizaram um autoteste para o episódio de doença que motivou a consulta.



_Conclusões

Desta análise exploratória do uso de TRAg prévio à consulta com o médico família, no âmbito do estudo VEBIS em cuidados de saúde primários, em Portugal, destaca-se a elevada proporção de TRAg realizada pela população do estudo VEBIS em Portugal na época 2022/2023. A possível associação negativa entre a vacinação contra a COVID-19 e a realização de TRAg, bem como entre um autoteste positivo e a não procura de cuidados médicos, indica a necessidade de investigação adicional.

Portugal continua a recolher informações sobre TRAg no âmbito do estudo VEBIS, e a repetição desta análise com dados das épocas 2023/2024 e 2024/2025, com um tamanho amostral maior, será fundamental para compreender melhor as associações e os potenciais vieses relacionados com os TRAg no estudo. Além disso, poderá ser realizada uma análise abrangendo todo o grupo-alvo da vacinação, incluindo indivíduos com idade inferior a 60 anos com doenças crónicas.

Paralelamente, a reativação do Gripenet, - componente portuguesa do Influenzanet ⁽¹¹⁾, poderá permitir aprofundar a compreensão dos potenciais vieses relacionados com a realização de TRAg na população portuguesa e sua influência na procura de cuidados de saúde.

Referências bibliográficas:

- (1) Chua H, Feng S, Lewnard JA, et al. The Use of Test-negative Controls to Monitor Vaccine Effectiveness: A Systematic Review of Methodology. *Epidemiology*. 2020 Jan;31(1):43-64. <https://www.doi.org/10.1097/EDE.0000000000001116>
- (2) Meester R, Bonte J. The test-negative design: Opportunities, limitations and biases. *J Eval Clin Pract*. 2024 Feb;30(1):68-72. Epub 2023 Jun 19. <https://doi.org/10.1111/jep.13888>
- (3) European Centre for Disease Prevention and Control. Core protocol for ECDC studies of vaccine effectiveness against hospitalisation with Severe Acute Respiratory Infection laboratory-confirmed with SARS-CoV-2 or seasonal influenza -Version 4.0. Stockholm: ECDC, 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/core-protocol-VEBIS-SARI.pdf>
- (4) European Centre for Disease Prevention and Control. Core protocol for ECDC studies of vaccine effectiveness against symptomatic laboratory-confirmed influenza or SARS-CoV-2 infection at primary care level-Version 1.0. Stockholm: ECDC, 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Core-protocol-ECDC-COVID-19-vaccine-studies-october2023.pdf>
- (5) Sullivan SG, Tchetgen Tchetgen EJ, Cowling BJ. Theoretical Basis of the Test-Negative Study Design for Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness. *Am J Epidemiol*. 2016 Sep 1;184(5):345-53. <https://www.doi.org/10.1093/aje/kww064>
- (6) Halloran ME, Longini, IM, Struchiner, CJ. Design and analysis of vaccine studies. New York: Springer, 2010. (Statistics for Biology and Health-SBH).
- (7) Supplisson O, Charmet T, Galmiche S, et al. SARS-CoV-2 self-test uptake and factors associated with self-testing during Omicron BA.1 and BA.2 waves in France, January to May 2022. *Euro Surveill*. 2023 May;28(18):2200781. <https://www.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.18.2200781>
- (8) Schuit E, Venekamp RP, Hoof L, et al. Diagnostic accuracy of covid-19 rapid antigen tests with unsupervised self-sampling in people with symptoms in the omicron period: cross sectional study. *BMJ*. 2022 Sep 14;378:e071215. <https://www.doi.org/10.1136/bmj-2022-071215> . Erratum in: *BMJ*. 2022 Sep 16;378:o2241. <https://www.doi.org/10.1136/bmj.o2241>
- (9) European Centre for Disease Prevention and Control. Protocol for case-control studies to measure influenza vaccine effectiveness in the European Union and European Economic Area Member States. Stockholm: ECDC, 2009, pp. 1-33. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0907_TED_Influenza_AH1N1_Measuring_Influenza_Vaccine_Effectiveness_Protocol_Case_Control_Studies.pdf
- (10) Direção-Geral de Saúde. Norma nº 008/2022 de 02/09/2022 (atualizada 29/11/2022) - Campanha de Vacinação Sazonal contra a COVID-19: Outono-Inverno 2022-2023. Lisboa: DGS, 2022. (atualizada a 29/11/2022). <https://www.dgs.pt/em-destaque/extensao-da-vacinacao-de-reforco-sazonal-covid-19-as-pessoas-entre-os-5-e-os-11-anos-com-patologias-de-risco-pdf.aspx>
- (11) Paolotti D, Carnahan A, Colizza V, et al. Web-based participatory surveillance of infectious diseases: the Influenzanet participatory surveillance experience. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jan;20(1):17-21. <https://www.doi.org/10.1111/1469-0691.12477>