



FACULDADE DE CIÊNCIAS
Departamento de Matemática e Informática

Trabalho de Licenciatura em Estatística

Análise do efeito da sintomatologia e da carga viral na detecção
correcta de casos positivos de SARS-CoV-2 pelos Testes Rápidos de
Antígenos (Panbio e STANDARD Q) em Maputo

Autor: Cleide das Dores Portugal

Maputo, Setembro 2025



FACULDADE DE CIÊNCIAS
Departamento de Matemática e Informática

Trabalho de Licenciatura em Estatística

Análise do efeito da sintomatologia e da carga viral na detecção
correcta de casos positivos de SARS-CoV-2 pelos Testes Rápidos de
Antígenos (Panbio e STANDARD Q) em Maputo

Autor: Cleide das Dores Portugal

Supervisor: Prof. Doutor Osvaldo Francisco André Loquiha (UEM)

Co-supervisora: Dr. Neuza Maimuna Carlos Nguenha (INS)

Maputo, Setembro 2025

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família, pelo apoio e incentivo incondicionais durante toda a minha jornada acadêmica.

Declaração de honra

Declaro que este trabalho é resultado da minha investigação e que não foi submetido para outro grau que não seja o indicado - **Licenciatura em Estatística**, na Faculdade de Ciências da Universidade Eduardo Mondlane.

24 de novembro de 2025

(Cleide das Dores Portugal)

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, pela oportunidade, pelo dom da vida, pela companhia, pela força, saúde, sabedoria e bênçãos que me sustentaram ao longo de toda esta caminhada.

Agradeço de modo especial aos meus pais já falecidos: ao meu pai, Juvêncio Rui de Carvalho Roldão Portugal, cuja frase “Filha, filho de pobre não chumba” sempre me motivou a perseverar; e à minha mãe, Emília das Dores Tembe, cuja memória permanece viva no meu coração, inspirando-me a cada dia.

À minha avó, Adelaide Vicente, em memória, que sempre me incentivou dizendo: “Minha neta, a primeira coisa que te peço é que estudes.”

Agradeço as minhas irmãs Bernarda Portugal e Ivelísia Portugal, e aos meus cunhados Cristovão Raimundo e Valeriano Zandamela pelo suporte, paciência, incentivo e por estarem sempre ao meu lado nos momentos mais difíceis. Este trabalho reflete a porta que vós abristes para que este sonho se tornasse realidade.

Agradeço ao meu supervisor Prof. Doutor Osvaldo Loquiha e a minha co-supervisora, Dra. Neusa Nguenha, pela orientação dedicada, paciência e pelos ensinamentos valiosos que foram fundamentais para a concretização deste trabalho.

Agradeço ao corpo docente do Departamento de Matemática e Informática, principalmente aos professores do curso de Licenciatura em estatística, pela excelência no ensino, pela dedicação e pela partilha de conhecimentos que contribuíram significativamente para a minha formação académica.

Agradeço aos meus amigos e colegas Gilson, Belita, Marília, Sheron, Benigna, Fernando, Agostinho e Jaime pelo companheirismo, gargalhadas, apoio e incentivo durante toda esta jornada.

Agradeço também a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, mesmo que não tenham sido mencionados nominalmente. Obrigada.

Resumo

A COVID-19, declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2020, reforçou a necessidade de métodos rápidos para o diagnóstico do SARS-CoV-2. Embora os Testes Rápidos de Antígenos (Ag-TDRs) sejam amplamente utilizados, a sua baixa sensibilidade pode comprometer a detecção de casos positivos do vírus. O objectivo deste estudo foi analisar o efeito da sintomatologia e da carga viral na detecção correcta de casos positivos do SARS-CoV-2 pelos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) em Maputo. A metodologia incluiu a análise de concordância pelo coeficiente Kappa de Cohen, a determinação da sensibilidade e especificidade e a regressão logística múltipla. Os resultados indicaram elevada especificidade ($>97\%$) para ambos os testes e baixa sensibilidade (58% para Panbio e 45% para STANDARD Q), confirmando a limitação dos testes na identificação de casos positivos. A carga viral, presença de sintomas, duração de sintomas e o CT foram factores significativos para explicar a ocorrência de resultados positivos correctos nos testes Panbio e STANDARD Q. Os indivíduos sintomáticos, com menos de sete dias de sintomas e com maior carga viral apresentaram maior probabilidade de obter um resultado positivo correcto.

Palavras-Chave: SARS-CoV-2, Testes Rápidos de Antígenos (Ag-TDRs), Regressão logística, Coeficiente Kappa, Sensibilidade e especificidade.

Abstract

COVID-19, declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) in 2020, reinforced the need for rapid methods for diagnosing SARS-CoV-2. Although Rapid Antigen Tests (Ag-TDRs) are widely used, their low sensitivity may compromise the detection of positive cases of the virus. The objective of this study was to evaluate the effect of symptomatology and viral load on the correct detection of positive SARS-CoV-2 cases by the Panbio and STANDARD Q Ag-TDRs in Maputo. The methodology included concordance analysis using Cohen's Kappa coefficient, determination of sensitivity and specificity, and multiple logistic regression. The results indicated high specificity (>97%) for both tests and low sensitivity (58% for Panbio and 45% for Q STANDARD), confirming the limitations of the tests in identifying positive cases. Symptomatic individuals, those with less than seven days of symptoms, and those with higher viral loads were more likely to obtain a correct positive result.

Key-words: SARS-CoV-2, Rapid Antigen Tests (RDTs), Logistic regression, Kappa coefficient, Sensitivity and specificity.

Lista de abreviaturas

CoV	Coronavírus
OMS	Organização Mundial da Saúde
COVID-19	Doença por Coronavírus 2019
RNA	Ácido Ribonucleico
TAT	Tempo de resposta
Ag-TDRs	Teste de Diagnóstico Rápido de Antígeno
CT	Cycle Threshold
VP	Verdadeiros Positivos
VN	Verdadeiros Negativos
FP	Falsos Positivos
FN	Falsos Negativos
INS	Instituto Nacional de Saúde
VIF	Factor de Inflação da Variância
ROC	Receiver Operating Characteristic
AUC	Área Sob a curva ROC
RC	Razão de Chances
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave por Coronavírus 2
HGC	Hospital Geral de Chamanculo
HGM	Hospital Geral de Mavalane
HPM	Hospital Provincial da Matola
CSM	Centro de Saúde de Marracuene

Índice

1	Introdução	1
1.1	Contextualização	1
1.2	Definição do Problema	2
1.3	Objectivos	3
1.3.1	Objectivo Geral:	3
1.3.2	Objectivos Específicos:	3
1.4	Justificação	3
1.5	Estrutura do trabalho	4
2	Revisão da literatura	5
2.1	Conceitos	5
2.1.1	COVID-19	5
2.1.2	SARS-CoV-2	6
2.1.3	Diagnóstico da COVID-19	6
2.1.4	Reacção em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real	6
2.1.5	Testes Rápidos de antígenos	7
2.1.6	Funcionamento dos testes de antígenos	7
2.1.7	Limitações dos Ag-TDRs	7
2.1.8	Carga viral e ct	8
2.1.9	Sintomatologia	8
2.1.10	Sinais e sintomas da COVID-19	8
2.1.11	Transmissibilidade do SARS-CoV-2	9
2.1.12	COVID-19 e Testes Diagnósticos em Moçambique	9
2.2	Análise de concordância	10
2.2.1	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor predi- tivo positivo	11
2.3	Análise de Regressão Logística	13
2.4	Curva ROC	20
2.5	Ponto de corte	21
2.6	Estudos relacionados	22

3	Material e Métodos	24
3.1	Classificação da pesquisa	24
3.2	Material	25
3.3	Métodos	28
3.3.1	Regra de decisão	28
3.3.2	Análise de concordância	28
3.3.3	Teste qui-quadrado e Regressão Logística simples	28
3.3.4	Regressão Logística Múltipla	28
3.3.5	Determinação do Ponto de Corte do CT	30
4	Resultados e Discussão	31
4.1	Resultados	31
4.1.1	Análise de concordância	31
4.1.2	Associação entre as variáveis	32
4.1.3	Regressão Logística Múltipla	33
4.2	Discussão dos Resultados	36
5	Conclusões e Recomendações	39
5.1	Conclusões	39
5.2	Recomendações	40
5.3	Limitações	40
	Referências Bibliográficas	42
	Apêndice	49

Lista de Figuras

3.1	Diagrama de selecção das amostras utilizadas no estudo.	26
4.1	Curvas ROC Panbio	35
4.2	Curvas ROC STANDARD Q	35

Lista de Tabelas

3.1	Variáveis incluídas no estudo e sua descrição	27
4.1	Tabela de contigência entre os resultados dos Ag-TDRs (Panbio e STAN-DARD Q) e RT-PCR, e as respectivas medidas de concordância	32
4.2	Associação entre variáveis	32
4.3	Parâmetros das variáveis no modelo logístico múltiplo	33
4.4	Avaliação do ajuste geral do modelo	34
4.5	Área sob a curva Roc e o respectivo IC.	35
4.6	Ponto de corte (cutoff)	36
5.1	Medidas de concordância dos resultados dos Ag-TDRs (Panbio e STAN-DARD Q) e o RT-PCR	49
5.2	Tabela de Frequências das variáveis de estudo	49
5.3	Teste de Multicolinearidade	50
5.4	Teste de razão de Verossimilhança	50
5.5	Pseudo R quadrado	50

Capítulo 1

Introdução

1.1 Contextualização

No último mês do ano de 2019, uma das cidades da China, Wuhan foi pioneira na detecção da COVID-19. Passado um período de 2 meses já se verificava a existência do vírus em 90% dos países, como consequência a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou-a como pandemia a 20 de Março de 2020 (Ahirwar et al., 2021). Em meados de Janeiro de 2024, o mundo já contava com mais de 774 milhões de infeções e 7 milhões de mortes documentadas, dos quais 9,60 milhões de casos foram registados em África (Omonkhua et al., 2024).

D'Amato et al. (2024) afirma que apesar de se verificar um decréscimo significativo do número de casos e das taxas de mortalidade comparativamente ao período de elevada transmissão da COVID-19, é necessário manter a vigilância contínua, pois as mortes pela doença continuam a registar-se dia-após-dia.

Para Borges (2022), o pilar que garante uma vigilância eficaz e o controle da saúde pública é o diagnóstico rápido e preciso, pois permite a adopção imediata de medidas apropriadas.

Em todo período de existência da Síndrome Respiratória Aguda Grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2), incluindo a fase de transição para gestão a longo prazo da COVID-19, o seu diagnóstico tem desempenhado um papel indispensável, mantendo-se actualmente como uma prioridade (Arevalo-Rodriguez et al., 2024).

A reacção em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) é considerado o teste padrão ouro para o diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2 da COVID-19, pois possui alta precisão diagnóstica (sensibilidade e especificidade) (Minhas et al., 2023).

“No entanto, é um método que exige muitos recursos, requerendo investimentos significativos, incluindo mão de obra altamente qualificada, equipamentos caros, sistemas elaborados de transporte de amostras e reagentes e consumíveis de custo elevado. Mais importante ainda, as técnicas de RT-PCR não podem ser implementadas em áreas remotas de África, devido à falta de infraestrutura adequada” (Omonkhua et al., 2024).

Para tais limitações, vários testes rápidos de diagnóstico (TDRs) foram introduzidos no mercado (Tamene et al., 2024). Dentre os quais, estão contidos os Testes Rápidos de antígenos (Ag-TDRs). Segundo Bonnet et al. (2023), “os Ag-TDRs fornecem resultados de 20 a 30 minutos, não requerem equipamento laboratorial e são relativamente acessíveis”.

Apesar de tais vantagens, Koshy e Shanmugam (2022) afirmam que os Ag-TDRs possuem uma sensibilidade inferior quando comparada com o teste padrão (RT-PCR).

Esta variabilidade na sensibilidade dos Testes Rápidos de Antígenos pode ser influenciada por diversos factores, dentre os quais se destacam as características clínicas dos pacientes, nomeadamente a presença ou ausência de sintomas, o tempo decorrido desde o início dos sintomas e a quantidade de vírus presente na amostra, representada pela carga viral (Abduljalil, 2020).

Este trabalho tem como objectivo analisar o efeito da sintomatologia e da carga viral na detecção correcta dos casos positivos do SARS-CoV-2 pelos Testes Rápidos de Antígenos Panbio Rapid Test Device (Panbio) e STANDARD Q COVID-19 Ag Test (STANDARD Q) em Maputo.

1.2 Definição do Problema

Os testes rápidos de antígeno (Ag-TDRs) foram desenvolvidos como uma resposta prática e acessível à pandemia da COVID-19, permitindo a identificação rápida de casos activos do vírus SARS-CoV-2. Pelo seu custo-benefício, estes testes foram recomendados aos países de baixa renda, dos quais Moçambique faz parte, e portanto fazem parte da realidade Moçambicana.

Estudos apontam a baixa sensibilidade dos Ag-TDRs, especialmente em regiões como a Ásia e África (Sitoe et al., 2022), o que desperta preocupação em relação à confiabilidade dos resultados positivos que os Ag-TDRs oferecem, o que é crítico para o diagnóstico e o controle da COVID-19.

Esta variabilidade na sensibilidade tem sido associada a factores como a presença de sintomas, o tempo desde o início da sintomatologia e a carga viral dos pacientes. Estudos demonstram ainda que os Ag-TDRs apresentam melhor desempenho em indivíduos sintomáticos, sobretudo na fase inicial da infecção, quando as cargas virais são mais elevadas. Além disso, a carga viral tem sido identificada como um dos principais determinantes da sensibilidade destes testes (Abduljalil, 2020; Dinnes et al., 2022; Tan et al., 2024; Wertebauer et al., 2024).

Diante destes factos, surge a seguinte questão de pesquisa: **qual é o efeito da sintomatologia e da carga viral na detecção correcta de casos positivos de SARS-CoV-2 pelos Testes Rápidos de Antígenos (Panbio e STANDARD Q) em Maputo?**

1.3 Objectivos

1.3.1 Objectivo Geral:

Analisar o efeito da sintomatologia e da carga viral na detecção correcta de casos positivos de SARS-CoV-2 pelos Testes Rápidos de Antígenos (Panbio e STANDARD Q) em Maputo.

1.3.2 Objectivos Específicos:

- Determinar a concordância dos resultados dos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) com o teste RT-PCR;
- Verificar a existência da associação entre os resultados dos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) e cada uma das demais variáveis de estudo;
- Verificar o efeito da sintomatologia e da carga viral sobre a identificação correcta dos casos positivos de SARS-CoV-2 pelos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) em Maputo;
- Identificar o ponto de corte do CT para um resultado positivo dos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q).

1.4 Justificação

Espera-se que este estudo contribua para uma melhor compreensão da precisão dos Testes Rápidos de Antígenos (Panbio e STANDARD Q) na detecção correcta de casos positivos de COVID-19. Espera-se também que este estudo ajude a identificar quais grupos clínicos

podem gerar resultados positivos fiáveis, baseados na carga viral e na sintomatologia, oferecendo uma base para melhorar a precisão e confiabilidade dos resultados. Além disso, o estudo pode contribuir para novas abordagens sobre o funcionamento dos Ag-TDRs, incentivando a exploração de novas rotas para otimizar o uso desses testes em populações diversas.

A comparação entre os testes Panbio e STANDARD Q permitirá identificar qual teste apresenta maior precisão na detecção de casos positivos em diferentes grupos clínicos. Ao identificar qual teste é mais preciso em diferentes grupos clínicos, o estudo permite que laboratórios escolham o teste adequado e que autoridades de saúde definam protocolos de testagem mais eficazes, otimizando recursos e melhorando a detecção de casos para orientar políticas de prevenção e controlo da COVID-19 em Maputo.

Este trabalho contribuirá também para a conclusão da minha formação académica, permitindo a obtenção do grau de Licenciatura em Estatística, e possibilita aplicar, de forma prática e crítica, os conhecimentos adquiridos ao longo da formação, especialmente no domínio da análise estatística de dados na área da saúde.

1.5 Estrutura do trabalho

Este trabalho está estruturado em cinco (5) capítulos. O capítulo 2 apresenta a revisão da literatura, o capítulo 3 apresenta os materiais e métodos usados na elaboração do trabalho, o capítulo 4 apresenta os resultados e a discussão da pesquisa e o quinto e último capítulo apresenta as conclusões, recomendações e limitações do estudo.

Capítulo 2

Revisão da literatura

Neste capítulo, são apresentadas as fontes de pesquisa utilizadas no levantamento bibliográfico, que servirão de base teórica para a abordagem do tema em estudo.

2.1 Conceitos

2.1.1 COVID-19

Por volta de Dezembro de 2019, foi identificado na China, província de Hubei, cidade de Wuhan, um surto de doença infecciosa, caracterizado por um número elevado de óbitos e pela disseminação progressiva da infecção para outras nações (Kumar, Poonam e Rathi, 2020).

O novo vírus, pertencente à família dos coronavírus, foi inicialmente denominado 2019-nCoV devido ao seu aparecimento em 2019. A 7 de Janeiro de 2020, investigadores chineses conseguiram isolar o agente viral responsável por provocar uma síndrome respiratória aguda grave, mais tarde denominado SARS-CoV-2 (anteriormente 2019-nCoV), a partir de doentes com pneumonia causada por este vírus. Em Fevereiro do mesmo ano, a Organização Mundial de Saúde atribuiu à infecção o nome oficial de COVID-19 (Chan et al., 2020; Phelan, Katz e Gostin, 2020).

De acordo com Ahirwar et al. (2021), a COVID-19 é uma infeção respiratória grave causada pelo vírus SARS-CoV-2, um novo coronavírus humano. Os mesmos autores destacam que, devido à rápida e constante disseminação global, a Organização Mundial da Saúde declarou a COVID-19 como pandemia em março de 2020.

Segundo de Rezende (1998), o conceito moderno de pandemia refere-se a uma ocorrência rápida de numerosos casos de uma doença num curto intervalo de tempo, com dimensões tão amplas que se estende por vários países e atinge mais de um continente.

2.1.2 SARS-CoV-2

Khalil & da Silva Khalil (2020), definem os coronavírus (CoVs) como vírus zoonóticos com habilidade para infectar uma diversidade de animais e humanos. Khalil & da Silva Khalil (2020), afirmam ainda que o SARS-CoV-2 é um novo coronavírus, responsável pela pandemia de COVID-19, o qual já infectou e causou a morte de milhares de pessoas em todo o mundo.

A síndrome respiratória aguda grave-coronavírus-2 (SARS-CoV-2) provoca uma doença respiratória, caracterizada por sintomas como febre, tosse seca e sonolência. Este vírus é altamente contagioso, tem taxas de mutação significativas e induz infeção apesar da vacinação. (Zhao et al., 2024).

A prevalência generalizada do SARS-CoV-2 impactou profundamente as economias, as sociedades e a vida quotidiana globais. Em resposta a estes desafios, os investigadores comprometeram-se a desenvolver tecnologias de diagnóstico rápidas e económicas, de importância substancial para a rápida evolução das capacidades globais de diagnóstico (Zhao et al., 2024).

2.1.3 Diagnóstico da COVID-19

Segundo Borges (2022), o diagnóstico rápido e preciso da COVID-19 é vital para a gestão adequada da doença e dos surtos, o que permite a criação de medidas imediatas e precisas de vigilância e controlo de saúde pública.

Existem vários testes de diagnóstico da COVID-19 e os mesmos podem ser agrupados em testes de ácido nucleico, sorológicos, antígenos e testes auxiliares (Weissleder, 2020).

Os testes têm diferentes funções, tais como oferecer resultados que são determinantes para definir a abordagem terapêutica adequada e prevenir complicações, diagnosticar pacientes sintomáticos e assintomáticos e assim isolá-los a fim de que não passem o vírus adiante e registar dados sobre o real número de infectados (Souza, 2021).

2.1.4 Reacção em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real

A PCR é uma técnica científica muito comum que tem sido amplamente utilizada na investigação e na medicina há cerca de 20 a 30 anos para detectar informação genética. A RT-PCR é uma versão especial utilizada quando o Ácido Ribonucleico (RNA) está a ser detectado e está agora a ser utilizada como teste para detectar o SARS-CoV-2, o vírus

que causa a COVID-19. Este tipo de teste tem sido frequentemente utilizado como teste de primeira linha para o COVID-19, uma vez que testa directamente a presença do RNA do vírus (GREEN et al., 2020).

Segundo Rao et al. (2020), A reacção em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) é o método molecular padrão para o diagnóstico da doença do coronavírus 2019 (COVID-19).

2.1.5 Testes Rápidos de antígenos

O dispositivo de teste de antígeno Panbio COVID-19 (Abbott Diagnostic GmbH, Jena, Alemanha) e o teste de antígeno STANDARD Q COVID-19 (SD Biosensor, Coreia) são testes rápidos de diagnóstico in vitro que emprega o princípio do ensaio de fluxo lateral para a detecção qualitativa do antígeno SARS-CoV-2 em amostras de esfregaço nasofaríngeo. O anticorpo anti-SARS-CoV-2 é conjugado com partículas coloridas e é utilizado como detector do antígeno SARS-CoV-2 (Tamene et al., 2024).

2.1.6 Funcionamento dos testes de antígenos

De acordo com Yüce et al. (2021), um antígeno é uma partícula/fragmento/molécula que pode activar o sistema imunitário e induzir a produção de anticorpos para matar os agentes patogénicos, protegendo assim o organismo. Yüce et al. (2021) afirma ainda que tal como os métodos baseados em PCR, os testes de antígenos apenas revelam a infecção viral activa, e não a situação de recuperação. Além disso, os antígenos precedem os anticorpos e são específicos do alvo, podem ser mais fiáveis do que os testes de anticorpos.

2.1.7 Limitações dos Ag-TDRs

Embora os testes rápidos de antígenos (Ag-TDRs) ofereçam vantagens práticas e uma boa relação custo-benefício, sua sensibilidade é significativamente inferior à dos testes RT-PCR (Koshy & Shanmugam, 2022). Além disso, alguns investigadores questionam a sensibilidade, a leitura qualitativa, a qualidade de fabrico e as discrepâncias no desempenho diagnóstico destes testes (Routsias et al., 2021). Devido às variações no desempenho dos Ag-TDRs, é necessária uma seleção criteriosa daqueles que cumpram os critérios mínimos de detecção de CT para garantir uma elevada sensibilidade. Ademais, os Ag-TDRs são mais eficazes em indivíduos com elevada carga viral e quando realizados logo após o início dos sintomas de COVID 19, sendo que os resultados negativos devem ser confirmados por testes moleculares, sobretudo em pacientes sintomáticos (Amer et al., 2021; Toft, Stocks, & Schaeffer, 2024; Arshadi et al., 2022). Por fim, os Ag-TDRs mostram maior utilidade em ambientes clínicos do que para fins de rastreio (Wertenauer et al., 2024).

2.1.8 Carga viral e ct

O Cycle Threshold – Limiar de Ciclo – (CT) é um valor semiquantitativo que quantifica concentração do material genético do vírus em uma amostra. “Os valores limite do ciclo de RT-PCR em tempo real (Ct) representam o número de ciclos de amplificação necessários para que o gene alvo exceda um nível limite” (Rao et al., 2020).

“Os valores de Ct estão, portanto, inversamente relacionados a carga viral e podem fornecer um método indirecto de quantificação do número de cópias do RNA viral na amostra” (Serrano-Cumplido et al., 2021).

2.1.9 Sintomatologia

A sintomatologia refere-se ao conjunto de sintomas apresentados por um paciente, observados e descritos durante o processo clínico, sendo essenciais para a formulação de hipóteses diagnósticas (Silva, 2014). Esta avaliação pode incluir não apenas a presença ou ausência de sintomas, mas também o número de sintomas relatados e a sua duração, permitindo caracterizar de forma mais detalhada o quadro clínico e a evolução da condição do paciente.

2.1.10 Sinais e sintomas da COVID-19

Os sintomas desenvolvem-se normalmente após 2 dias a 2 semanas e duram até 3 semanas ou mais para doentes com infeção ligeira ou grave por COVID-19 (Khalid et al., 2022).

Os sintomas de COVID-19 são principalmente para distúrbios respiratórios e semelhantes a sintomas respiratórios agudos graves. Os sinais comuns de infecção observados em pacientes com COVID-19 incluem sintomas respiratórios, espirros, febre, tosse, falta de ar e outras dificuldades respiratórias (Chan et al., 2020; Zhu et al., 2020).

A falta de ar e a queda da saturação de oxigénio abaixo dos 93% são sintomas de fases graves, enquanto a insuficiência respiratória e a necessidade de ventilação mecânica, bem como a falência de outros órgãos, necessitam de terapêutica em UCI (Khalid et al., 2022).

Existem muitas pessoas com carga viral elevada, mas não desenvolvem sintomas de COVID-19, como tosse ou espirros (Pan et al., 2020). Essas pessoas assintomáticas servem como portadores ocultos do vírus e podem contribuir ainda mais para aumentar a transmissão do vírus a outras pessoas (Bai et al., 2020).

2.1.11 Transmissibilidade do SARS-CoV-2

A transmissão pode ser de uma pessoa sintomática ou assintomática, ela ocorre a partir do paciente sintomático, através da gotícula respiratória quando o paciente tosse ou espirra. A transmissão em tais casos é apenas para as pessoas próximas (até a distância que as gotas podem voar no ar) (Chen et al., 2020).

2.1.12 COVID-19 e Testes Diagnósticos em Moçambique

Olalekan et al. (2020), afirmam que ao considerar a peculiaridade dos países de baixo e médio rendimento, especialmente a sua situação económica, o RT-PCR padrão pode não ser capaz de lidar com as necessidades de testes destes países devido às infraestruturas e aos recursos humanos limitados.

Em um estudo realizado em Moçambique, Siteo et al. (2022), afirmam que em ambientes de baixo rendimento, o acesso a testes de diagnóstico laboratoriais, incluindo a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR), tem sido limitado devido à falta de infraestruturas adequadas, complexidade do equipamento, desafios do sistema de encaminhamento de amostras, escassez de reagentes e escassez de pessoal treinado. Estes fatores levam frequentemente a longos tempos de resposta dos resultados (TAT), o que impacta negativamente a eficiência do controlo de infeções, especialmente durante períodos de elevada transmissão.

Moçambique reportou o primeiro caso de doença do coronavírus 2019 (COVID-19) em março de 2020 e desde então tem-se espalhado para todas as províncias do país (Ismael et al., 2023). Moçambique foi um dos muitos países africanos com capacidade de testagem limitada para a SARS-CoV-2 (de Jesus et al., 2024)

O país não só se manteve vulnerável à introdução de novas variantes, como também estas variantes continuaram a evoluir dentro das fronteiras do país. Devido ao sistema de saúde moçambicano já estar sob restrições e à escassez de dados em Moçambique, há necessidade de continuar a reforçar e apoiar a vigilância genómica no país, uma vez que os COV e as variantes de interesse (VOIs) são frequentemente reportados na região da África Austral. (Ismael et al., 2023)

Em seu estudo, Siteo et al. (2022), afirmam ainda que diagnóstico molecular baseado em laboratório com boa sensibilidade, como a RT-PCR, será ainda necessário para o rastreio de SARS-CoV-2 entre contactos de casos positivos, casos assintomáticos e doentes sintomáticos com resultados negativos em Ag-RDTs.

A COVID-19 tem exigido diagnósticos rápidos e fiáveis para controlar a transmissão do vírus SARS-CoV-2. Compreender a ocorrência de casos positivos e negativos em diferentes populações é essencial para decisões laboratoriais e políticas de saúde pública. Nesse contexto, métodos estatísticos como a análise de concordância e a regressão logística tornam-se fundamentais, pois permitem avaliar a precisão dos testes diagnósticos a partir das respostas binárias que estes fornecem.

A seguir serão explicados todos os métodos estatísticos utilizados para alcançar os objectivos de estudo.

2.2 Análise de concordância

Vach & Gerke (2023), afirmam que em muitas situações de investigação, há interesse em avaliar a fiabilidade de classificações binárias, como por exemplo positivo ou negativo, ausente ou presente. Isto requer a realização de algum tipo de experiência em que as classificações sejam repetidas sob diferentes condições, por avaliadores diferentes ou ao longo do tempo. Vach & Gerke (2023) afirmam ainda que se dois avaliadores realizarem tal classificação numa amostra de unidades de amostragem bem definidas (por exemplo, doentes individuais ou varrimentos únicos), existem apenas dois resultados possíveis ao nível de uma única unidade: os avaliadores podem concordar ou discordar. Consequentemente, a taxa de concordância (ou taxa de discordância) fornece a informação essencial.

Segundo Miot (2016), para avaliar esses aspectos, foram desenvolvidos diversos testes estatísticos específicos. A situação mais simples ocorre quando a variável de interesse é dicotômica (por exemplo, doente $\times$ saudável, indicação cirúrgica $\times$ clínica, aprovado $\times$ reprovado), e a estimativa ocorre por dois avaliadores ou dois instrumentos; nesse caso, classicamente se emprega a estatística kappa de Cohen. O valor, o intervalo de confiança e a significância estatística de kappa devem ser interpretados como a dimensão da concordância que ultrapassa a coincidência de avaliações que ocorrem ao acaso.

Embora existam vários métodos para medir a fiabilidade entre avaliadores, tradicionalmente era medida como percentagem de concordância, calculada como o número de pontuações de concordância dividido pelo número total de pontuações. Em 1960, Jacob Cohen criticou a utilização da percentagem de concordância devido à sua incapacidade de ter em conta a concordância aleatória. Introduziu o kappa de Cohen, desenvolvido para ter em conta a possibilidade de os avaliadores realmente adivinharem pelo menos algumas variáveis devido à incerteza. Como a maioria das estatísticas de correlação, o kappa pode variar de -1 a +1 (McHugh, 2012).

O coeficiente Kappa é a estatística que mede a concordância entre dois observadores na avaliação de itens categóricos. O teste Kappa é a diferença entre dois ou mais observadores, é um método estatístico que mede a fiabilidade do ajuste (Kılıç, 2015).

Estes são $\Pr(a)$ e $\Pr(e)$. $\Pr(a)$ para dois avaliadores é a proporção total de ajustes observados, enquanto que $\Pr(e)$ é a probabilidade de a harmonia surgir por acaso. Estas duas probabilidades serão utilizadas para o "coeficiente kappa de Cohen" a fórmula passa a ser:

$$k = \frac{\Pr(a) - \Pr(e)}{1 - \Pr(e)} \quad (2.1)$$

Para interpretar os valores de k obtidos, Landis e Koch apresentou a interpretação do coeficiente de k da seguinte forma:

- < 0 Mais do que provavelmente devido ao acaso mau ajuste
- 0,01 — 0,20 Nível de concordância insignificante
- 0,21 — 0,40 Baixo nível de concordância
- 0,41 — 0,60 Nível moderado de concordância
- 0,61 — 0,80 Bom nível de conformidade
- 0,81 — 1,00 Nível de conformidade muito bom

2.2.1 Sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo

A sensibilidade e a especificidade são medidas importantes de um teste diagnóstico porque nos dão uma ideia de quão bom é o desempenho de um novo teste diagnóstico em comparação com o de um teste padrão ouro existente (Ferreira et al., 2017).

Segundo Lopes et al. (2014), a sensibilidade é a probabilidade de um teste apresentar resultado positivo em um indivíduo acometido por uma doença, sendo calculada utilizando-se apenas os indivíduos doentes, como a razão entre os casos doentes com resultado positivo (VP - verdadeiro positivo) sobre o total de doentes que inclui também os casos falso-negativos (FN).

$$\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (2.2)$$

A especificidade é a proporção de indivíduos que não têm a doença e apresentam teste negativo (Ferreira et al., 2017).

Especificidade é definida como a probabilidade do teste apresentar resultado negativo em paciente sem doença, sendo calculada utilizando-se apenas os indivíduos sem doença, como a razão entre os casos não doentes com resultado negativo (VN - verdadeiro negativo) sobre o total de não doentes que inclui os casos falso positivos (FP).

$$\text{Especificidade} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (2.3)$$

Segundo Smith (2012), o valor preditivo positivo (VPP) de um teste é definido como a proporção daqueles com um resultado positivo que realmente tinham a doença (ou seja, foram diagnosticados correctamente).

O valor preditivo negativo (VPN) de um teste é definido como a proporção daqueles com um resultado negativo que realmente não tinham a doença (ou seja, foram diagnosticados correctamente).

Teste Qui-quadrado

De acordo com Hair et al.(2005), o teste do qui-quadrado é um teste de hipóteses não paramétrico que se destina a encontrar um valor da dispersão para duas variáveis categóricas nominais e avaliar a associação existente entre variáveis qualitativas. O princípio básico deste teste é comparar proporções, ou seja, possíveis divergências entre as frequências observadas e esperadas de um certo evento.

Segundo Marôco (2011), o teste Qui-quadrado é utilizado para testar se dois ou mais grupos independentes diferem relativamente a uma determinada características, i.e. se a frequência com que os elementos da amostra se repartem pelas classes de uma variável nominal categorizada é ou não idêntica. A estatística de teste é dada por:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^C \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \sim \chi^2_{(C-1)(L-1)} \quad (2.4)$$

Onde:

- O_{ij} representa as frequências observadas na linha i da coluna j .
- E_{ij} representa as frequências esperadas na linha i da coluna j .
- L é o número de linhas.

- C é o número de colunas.

O teste de independência é realizado sob hipótese nula de que as variáveis são independentes.

2.3 Análise de Regressão Logística

De acordo com Corrar et al. (2011), a técnica de regressão logística foi desenvolvida por volta da década de 1960, em resposta ao desafio de realizar predições ou explicar a ocorrência de determinados fenómenos quando a variável dependente fosse de natureza binária.

Segundo Hair et al. (2009), a regressão logística corresponde a uma variação da análise de regressão, destinada à previsão e à explicação de variáveis dependentes de natureza categórica binária, como por exemplo: êxito (1) e insucesso (0), em lugar de variáveis métricas contínuas.

Segundo Fernandes et al. (2021), a regressão logística constitui o instrumento mais adequado para o tratamento de variáveis dependentes dicotómicas, isto é, quando a variável y apenas pode assumir duas categorias: eleito ou não eleito; adoptou a política ou não a adoptou.

A regressão logística não depende de suposições de normalidade multivariada e de igualdade entre matrizes de variância-covariância nos grupos, e é muito mais robusta quando tais pressupostos não são satisfeitos. Muitos pesquisadores preferem a regressão logística por ser similar a regressão múltiplo. Ela tem testes estatísticos directos, tratamentos similares para incorporar variáveis métricas e não-métricas e efeitos não-lineares, e uma vasta gama de diagnósticos (Hair et al., 2009).

A regressão logística pode apresentar-se sob duas formas: simples ou múltipla.

Regressão logística simples

Segundo Gonsalves (2013), o modelo logístico simples inclui apenas uma covariável ou variável independente.

Consideramos uma variável determinista x e uma variável aleatória real Y binária, tal que $P(Y = 1) = \pi(x)$, probabilidade de ter sucesso, e $P(Y = 0) = 1 - \pi(x)$, probabilidade de ter insucesso. Verifica-se que $Y \sim \beta(\pi(x))$. Na regressão logística, Y é uma

variável binária, o que implica que o valor de $\mathbb{E}(Y)$ varie no intervalo $[0, 1]$. Da definição de esperança, obtêm-se:

$$\mathbb{E}(Y) = \pi(x) \quad (2.5)$$

$$g(x) = \ln \left(\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} \right) = \beta_0 + \beta_1 x \quad \text{ou} \quad \pi(x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}} \quad (2.6)$$

A importância desta transformação prende-se com o facto de $g(x)$ apresentar algumas propriedades do modelo de regressão linear, nomeadamente a linearidade, a continuidade e o facto de poder tomar qualquer valor entre $-\infty$ e $+\infty$, dependendo do intervalo onde a covariável variar.

Regressão logística múltipla

Segundo Hosmer e Lemeshow (2000), a regressão logística múltipla difere da simples por possuir mais de uma variável dependente.

Segundo Gonçalves (2013), consideramos um conjunto de p covariáveis, $x_1, \dots, x_p$, e $x^T = (1, x_1, \dots, x_p)$. Analogamente ao que foi apresentado anteriormente, o modelo de regressão logística múltiplo é dado pela expressão que define a probabilidade de que o acontecimento de interesse ocorra.

$$\pi(x) = \frac{e^{\beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i x_i}}{1 + e^{\beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i x_i}} \quad (2.7)$$

Onde i é o coeficiente associado à covariável x_i .

Estimação dos parâmetros do modelo

De acordo com Favero e Belfiore (2017), na regressão logística binária, a variável dependente segue uma distribuição de Bernoulli, ou seja, o facto de determinada observação i ter incidido ou não no evento de interesse pode ser considerado como um ensaio de Bernoulli, em que a probabilidade de ocorrência do evento é p , e a probabilidade de ocorrência do não evento é $(1 - p)$.

Assim, segundo Nacé (2004), a estimação dos coeficientes de um modelo de regressão logística é geralmente feita usando o método de máxima verossimilhança.

A estimativa de máxima verossimilhança, envolve encontrar o conjunto de parâmetros para os quais a probabilidade dos dados observados é maior (Czepiel, 2002).

Ao utilizar o método de máxima verossimilhança na estimação dos parâmetros, é relevante mencionar que, diferentemente dos pressupostos exigidos nos modelos de regressão estimados por mínimos quadrados ordinários, na estimação da regressão logística o investigador deve preocupar-se apenas com a ausência de multicolinearidade entre as variáveis explicativas (Favero & Belfiore, 2017).

Multicolinearidade

De acordo com FREUND et al. (2006), a multicolinearidade é definida como a presença de alto grau de correlação entre as variáveis independentes.

De acordo com MONTGOMERY et al. (2006), a existência de multicolinearidade nas variáveis independentes, causa sérios efeitos na estimação dos coeficientes de regressão. A multicolinearidade pode ser causada pelo método de colecta de dados, restrição no modelo ou população, escolha do modelo.

Segundo Senaviratna et al. (2019), a multicolinearidade pode ser detectada principalmente com a ajuda da tolerância e do seu recíproco, denominado factor de inflação da variância (VIF).

A tolerância mede o grau em que uma variável X é explicada por outras variáveis independentes é dada por:

$$X_a = 1 - R_i^2 \quad (2.8)$$

Onde: X_a é uma variável independente e R_i^2 corresponde ao coeficiente de determinação de X_a e as restantes variáveis independentes.

Deste modo a tolerância da variável X_a mede a proporção da sua variação que não é explicada pelas restantes variáveis independentes. A tolerância varia entre zero e um. Uma tolerância próxima de 1 indica que existe pouca multicolinearidade, enquanto um valor próximo de zero sugere que a multicolinearidade pode ser uma ameaça.

Segundo Myers (1990) citado por Senaviratna et al. (2019), um valor de tolerância abaixo de 0,1 indica um problema de colinearidade grave.

O inverso da tolerância designa-se por VIF (variance inflation factor) – fator de inflação da variância:

$$\text{VIF} = \frac{1}{1 - R_i^2} \quad (2.9)$$

Segundo Hair et al. (2005), quanto mais próximo de zero estiver o VIF, menor será a multicolinearidade. O valor habitualmente considerado como limite, do qual existe multicolinearidade, é 10.

Teste de significância de parâmetros do modelo

De acordo com Boateng e Abaye (2019), entre os testes formulados para aferir a significância de uma variável independente no modelo de regressão logística, destacam-se o teste da razão de verossimilhança e a estatística de Wald. A significância dos coeficientes pode ser avaliada individualmente ou em conjunto, conforme será exposto em cada um dos testes a seguir.

Teste de Wald

O teste de Wald tem como finalidade aferir o grau de significância de cada coeficiente da equação logística, inclusive a constante. Verifica se cada parâmetro estimado é significativamente diferente de zero (Corrar et al., 2011).

A estatística de Wald pode ser utilizada para avaliar a contribuição dos preditores individuais ou a significância dos coeficientes individuais num determinado modelo (Boateng e Abaye, 2019).

Segue distribuição Qui-quadrado e a variável dependente tem um único grau de Liberdade, pode-se elevar ao quadrado a razão entre o coeficiente que está sendo testado e o respectivo erro padrão (Jennings, 1986).

As hipóteses de teste são:

$$H_0 : \beta_j = 0 \quad \text{e} \quad H_1 : \beta_j \neq 0$$

Sob H_0 , a estatística de Wald é definida por:

$$\text{Wald} = \frac{\hat{\beta}_j}{\text{SE}(\hat{\beta}_j)} \quad (2.10)$$

Onde: β_j é o j -ésimo parâmetro e $\text{SE}(\beta_j)$ o respectivo erro padrão.

Esta Estatística tem distribuição t-student, que se aproxima da distribuição normal quando a dimensão da amostra é grande. O teste de Wald tem distribuição qui-quadrado

que tem a seguinte estatística de teste:

$$\chi^2_{\text{Wald}_j} = \left(\frac{\hat{\beta}_j}{SE_{\hat{\beta}_j}} \right)^2 \sim \chi^2_{(1)} \quad (2.11)$$

Teste de razão de verossimilhança

O teste da razão de verossimilhanças utilizado para avaliar o ajuste global do modelo (Boteng & Abaye, 2019).

Segundo Nelder e Wedderburn (1972), o Likelihood value serve para testar a significância do coeficiente de uma variável no modelo comparando-se os observados da variável resposta com os valores preditos, por cada um dos modelos: o primeiro com a variável presente e o segundo sem essa variável.

Para a comparação entre os valores preditos e observados, usando a função de verossimilhança, usa-se “menos duas vezes o logaritmo do quociente desses máximos”, pois sua distribuição equivale ao qui-quadrado com $-p$ graus de Liberdade e é baseada na seguinte expressão:

$$D = -2 \ln \left(\frac{\text{Verossimilhança do modelo atual}}{\text{Verossimilhança do modelo saturado}} \right) \quad (2.12)$$

Essa Estatística é chamada de deviance (desvio), tem como objectivo comparar o modelo em análise e o modelo saturado, ou seja, a comparação dos valores observados e dos valores esperados usando a função de verossimilhança.

Razão de chances (Odds Ratio)

A RC é dada pelo quociente entre as chances do acontecimento de interesse ocorrer ($Y = 1$) nos indivíduos com $x = 1$ e a odds desse acontecimento ocorrer nos indivíduos com $x = 0$. A chance do acontecimento de interesse ocorrer nos indivíduos com $x = 1$ é definida por:

$$\frac{\pi(1)}{1 - \pi(1)} \quad (2.13)$$

Assim, o *odds ratio* é uma forma de comparar se a probabilidade do acontecimento de interesse ocorrer é a mesma para indivíduos com $x = 1$ ou $x = 0$ (Hosmer e Lemeshow, 2000). As probabilidades do acontecimento de interesse ocorrer para as duas categorias de x são dadas, respectivamente, por (Gonsalves, 2013): A função $\pi(1)$ é dada por

$$\pi(1) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}} \quad (2.14)$$

$$\pi(0) = \frac{e^{\beta_0}}{1 + e^{\beta_0}} \quad (2.15)$$

Consequentemente, o valor da Razão de chances é dada pela expressão:

$$RC = \frac{\pi(1)[1 - \pi(0)]}{\pi(0)[1 - \pi(1)]} = e^{\beta_1} \quad (2.16)$$

Tornando evidente a relação entre a razão de chance e o coeficiente do modelo. O valor da RC depende da codificação para a variável binária x , que pode ser definida por quaisquer dois valores. Segundo Hosmer e Lemeshow (2000), considerando a codificação usando os valores genéricos a e b , o valor do RC é dado por:

$$RC = \frac{\pi(a)[1 - \pi(b)]}{\pi(b)[1 - \pi(a)]} = \exp(\beta_1(a - b)) \quad (2.17)$$

Constata-se que a interpretação da razão de chances não pode ser feita sem antes conhecer a codificação de x . Habitualmente, a codificação adotada é definida em termos de 0 e 1, por permitir uma interpretação trivial dos parâmetros. Na prática, o cálculo da R.C. é feito a partir de dados reais, geralmente organizados em tabela de contingência. Destas tabelas, podemos obter uma estimativa da R.C., $(\hat{RC})$, à qual podemos aplicar o logaritmo, obtendo uma estimativa de $\hat{\beta}_1 \log(\hat{RC}) = \hat{\beta}_1$. O intervalo de confiança a 95% de $(\hat{RC})$, obtém-se exponenciando os extremos do intervalo de confiança de $\hat{\beta}$. No caso da covariável ter mais de duas categorias ($k > 2$), para determinar o valor da razão de chances é necessário utilizar $k - 1$ variáveis codificadoras, denominadas variáveis dummy. Usualmente, a primeira categoria ($i = 1$) é considerada como a classe de referência e toma o valor zero para as $k - 1$ variáveis dummy. Nas variáveis dummy associadas às restantes categorias ($i = 2, \dots, k$), a entrada i toma o valor 1 e as restantes tomam o valor 0. Após definir estas variáveis, o cálculo da R.C. é efetuado de forma análoga ao caso em que se consideram duas categorias, Gonçalves (2013).

Avaliação do ajuste do modelo

Na regressão logística, avaliar o ajuste do modelo é essencial para verificar a relação entre as variáveis independentes e a dependente. Como se utiliza o método da máxima verossimilhança, a avaliação do ajuste é feita com medidas como o teste de Hosmer e Lemeshow, os pseudo R-quadrados e a estatística -2LL. Esta última compara as probabilidades previstas com as observadas, sendo que valores mais baixos indicam melhor ajuste. O teste de razão de verossimilhança, por sua vez, permite aferir a significância global do modelo, à semelhança do que se faz com a soma dos quadrados dos erros na regressão linear.

Teste Hosmer e Lemershow

Conforme Hosmer e Lemershow (2000), essa estatística corresponde a um teste qui-quadrado que consiste em dividir o número de observações em aproximadamente dez classes e, em seguida comparar as frequências preditas com as observadas.

Segundo Corrar et al. (2011), a finalidade deste teste é verificar se existem diferenças significativas entre as classificações realizados pelo modelo e a realidade observado. A sua Estatística é definida comparando-se o número observado com o número esperado de sucessos de g grupos formados.

Antes do cálculo da estatística do teste, é necessário estimar a probabilidade de sucesso para observação e ordenar as probabilidades em ordem crescente, e em seguida agrupar os dados de acordo com os decis de probabilidades preditas. Em cada decil, dividir os valores observados e os valores preditos para o sucesso e fracasso. A um nível de significância estabelecido, busca-se não rejeitar a hipótese nula de que não existem diferenças entre os valores preditos e os observados (Amaral, 2012).

A estatística $\hat{C}$ é dada por:

$$\hat{C} = \sum_{k=1}^g \frac{(O_k - E_k)^2}{\left(\frac{1-E_k}{n_k}\right)} \quad (2.18)$$

Onde:

- $O_k = \sum_{j=1}^{n_k} y_{kj}$ representa o número de casos registados no j -ésimo decil, e
- $E_k = \sum_{j=1}^{n_k} \hat{\pi}_{kj}$ representa o número esperado de casos no j -ésimo decil.

A sua hipótese é expressa da seguinte forma:

H_0 : Não há diferenças significativas entre resultados previstos e observados

H_1 : Há diferenças significativas entre os resultados previstos e observados.

Pseudo R-quadrados

Na regressão logística, os pseudo R-quadrados desempenham um papel semelhante ao R^2 na regressão linear, pelo que medem a proporção da variabilidade explicada pelo modelo. No entanto, como a regressão logística lida com variáveis dependentes categóricas, os valores de pseudo R^2 não têm a mesma interpretação exata de R^2 .

Existem várias formas de pseudo R-quadrado aplicadas a modelos logísticos, sendo as mais comuns o R^2 de Cox e Snell e o R^2 de Nagelkerke.

R^2 de Cox e Snell: Em sua fórmula, o R^2 de Cox e Snell é limitado por uma constante que impede que ele atinja 1, mesmo em modelos de ajuste perfeito. Isso ocorre porque o R^2 de Cox e Snell é baseado no logaritmo da verossimilhança, e não no modelo linear clássico de soma dos quadrados. Em modelos logísticos, o valor máximo do pseudo R^2 de Cox e Snell depende da distribuição de probabilidades das variáveis e do número de observações. Dessa forma, ele nunca chega a 1, o que pode dificultar a interpretação comparativa entre diferentes modelos ou o entendimento intuitivo da qualidade do ajuste.

$$R_{\text{CoxSnell}}^2 = 1 - \left(\frac{2LL_{\text{original}}}{2LL_{\text{final}}} \right)^{\frac{2}{n}} \quad (2.19)$$

R^2 de Nagelkerke: Para superar essa limitação, o R^2 de Nagelkerke foi desenvolvido. Ele ajusta o R^2 de Cox e Snell para garantir que seu valor varie entre 0 e 1, e facilita a interpretação. Dessa forma, um valor de R^2 de Nagelkerke próximo de 1 indica um excelente ajuste do modelo, enquanto um valor baixo (como 0.30 ou menos) pode indicar um modelo com um ajuste menos eficaz.

$$R_{\text{Nagelkerke}}^2 = \frac{R_{\text{CoxSnell}}^2}{1 - \left(\frac{2LL_{\text{original}}}{2LL_{\text{final}}} \right)^{\frac{2}{n}}} \quad (2.20)$$

2.4 Curva ROC

A análise de ROC (Receiver Operating Characteristic) é um método gráfico para avaliação, organização e seleção de sistemas de diagnóstico e/ou predição. (Prati et al., 2008)

Segundo Dawson e Trapp (2003), para avaliar o desempenho do modelo de regressão logística usa-se a curva ROC.

Hosmer et al. (2000) afirmam que a área de sensibilidade ROC varia entre 0 e 1 e é usada para medir a capacidade de classificação ou discriminação de sujeitos. Quanto mais próxima a área estiver de 1, maior é a capacidade do modelo discriminar os sujeitos.

Segundo Polo et al. (2020) a AUC é um estimador do comportamento da acurácia global do teste, pois fornece uma estimativa da probabilidade de classificação correcta de um

sujeito ao acaso (acurácia do teste)'. Se A , o valor que corresponde à área da curva ROC, como regra geral tem-se as seguintes linhas de orientação:

- Se $0.5 \leq A < 0.6$, Péssima discriminação.
- Se $0.6 \leq A < 0.7$, Má discriminação.
- Se $0.7 \leq A < 0.8$, Discriminação pobre.
- Se $0.8 \leq A < 0.9$, Boa discriminação.
- Se $A \geq 0.9$, Discriminação excelente.

2.5 Ponto de corte

Segundo Braga (2001), em qualquer teste diagnóstico, estabelece-se um valor de corte que permite classificar os indivíduos como normais ou anormais. A escolha deste ponto afecta directamente a sensibilidade (fracção de verdadeiros positivos) e a especificidade (fracção de verdadeiros negativos) do teste. Valores de corte mais elevados tendem a aumentar a especificidade e reduzir a sensibilidade, enquanto valores mais baixos produzem o efeito inverso.

De acordo com Boateng e Abaye (2019), em vez de se seleccionar um único ponto de corte, pode-se examinar toda a gama de valores de corte, de 0 a 1. Para cada valor de corte possível, pode-se formar uma tabela de dois por dois. Ainda segundo Boateng e Abaye (2019) a representação gráfica dos pares de sensibilidade e especificidade num gráfico de dispersão fornece uma curva ROC (Característica Operacional do Receptor).

Num teste de diagnóstico as hipóteses podem ser definidas como:

H_0 : O indivíduo é anormal

H_1 : O indivíduo é normal

Onde:

- Normal: indivíduo sem a condição de interesse (ex.: sem a doença).
- Anormal: indivíduo com a condição de interesse (ex.: com a doença).

Na prática, é desejável dispor de um teste que apresente simultaneamente elevada sensibilidade e especificidade, dado que um valor de corte fixa um par sensibilidade/especificidade. Esses pares podem ser representados por coordenadas nos eixos “y” e “x”, dando origem ao gráfico denominado curva ROC. No contexto diagnóstico, a representação ROC traduz

a probabilidade de se aceitar a hipótese nula, ou seja, de se considerar o indivíduo como anormal (Braga, 2001).

2.6 Estudos relacionados

O estudo de Oh et al. (2022) teve como objectivo avaliar a sensibilidade e especificidade do teste rápido Panbio™ COVID-19 e do kit SSf-COVID19, utilizando as métricas de sensibilidade e especificidade e os respectivos intervalos de confiança. Os resultados indicaram que a sensibilidade e especificidade do Panbio™ COVID-19, com zaragatoas nasais, foram de 64.7% e 100%, enquanto para o kit SSf-COVID19, com amostras de saliva auto-recolhidas, os valores foram de 94.1% e 100%, respetivamente.

O estudo de Yadav et al. (2024) teve como objectivo comparar o desempenho diagnóstico de dois testes rápidos de antígeno (Ag-TDRs, PanBio e Standard Q) com a rRT-PCR, utilizando métricas como sensibilidade, especificidade, razão de verosimilhança positiva (RVP), razão de verosimilhança negativa (RVN), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e precisão diagnóstica. Os resultados indicaram que os Ag-TDRs apresentaram sensibilidade e valor preditivo positivo insuficientes, tornando-os ineficazes como ferramenta de rastreio. No entanto, revelaram excelente especificidade e valor preditivo negativo, o que significa que um resultado negativo exclui quase completamente a possibilidade de infecção.

O estudo de Aleem et al. (2022) teve como objectivo estimar a sensibilidade, especificidade e grau de concordância do Kit de Detecção de Antígeno STANDARD Q COVID-19 em comparação com a qRT-PCR, utilizando métricas como sensibilidade, especificidade, razão de verosimilhança positiva, razão de verosimilhança negativa e o Kappa de Cohen. Os resultados indicaram que o teste de antígeno STANDARD Q COVID-19 apresenta sensibilidade razoável, elevada especificidade e concordância substancial em relação à qRT-PCR.

O estudo de Tan et al. (2024) teve como objectivo avaliar o desempenho dos Ag-TDRs e os factores associados a resultados negativos nos testes, entre indivíduos com resultado positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR, utilizando métricas como sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e análise de regressão logística múltipla. Os resultados mostraram que a sensibilidade e a especificidade globais da RAT foram de 84.6% (IC 95%: 83.3–85.7%) e 99.4% (IC 95%: 99.1–99.6%), respectivamente. Verificou-se também que a probabilidade de um resultado negativo na RAT aumentou substancialmente com o aumento dos valores de Ct.

O estudo de Tamene et al. (2024) teve como objectivo avaliar o desempenho diagnóstico dos testes rápidos de antígeno Panbio e STANDARD Q COVID-19 em comparação com a RT-PCR, num dos maiores hospitais do sul da Etiópia, utilizando métricas como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e valores de Kappa. Os resultados indicaram que, para o teste Panbio, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram de 88.0%, 99.0%, 98.9% e 89.2%, respetivamente, enquanto para o STANDARD Q os valores foram de 91.0%, 98.0%, 98.9% e 84.5%. Os valores de Kappa foram de 0.87 para o Panbio e 0.86 para o STANDARD Q. Relativamente à carga viral, ambos os Ag-TDRs demonstraram maior sensibilidade em amostras com limiares de ciclo mais baixos ($Ct \geq 25$). Além disso, a sensibilidade dos TDRs foi mais elevada nos participantes com até 7 dias após o início dos sintomas, em comparação com aqueles com mais de 7 dias.

O estudo de Lee et al. (2021) avaliou a acurácia diagnóstica dos testes rápidos de antígeno (RADTs) no diagnóstico da infeção por SARS-CoV-2, através de meta-análise. Os RADTs apresentaram elevada especificidade, mas baixa sensibilidade (0,68) em comparação com a RT-PCR. Foram mais sensíveis em doentes com carga viral elevada ($Ct < 25$) e até 5 dias após o início dos sintomas, sendo recomendada a confirmação com RT-PCR em casos de resultados negativos quando se exigem diagnósticos precisos.

Capítulo 3

Material e Métodos

Neste capítulo são apresentados: a classificação da pesquisa e os materiais e os métodos usados no trabalho. A secção 3.1, referente a classificação da pesquisa, a secção 3.2 referente ao Material, apresenta a fonte de dados e a descrição das variáveis (tabela 3.1) e a secção 3.3 de Métodos, apresenta os testes usados na pesquisa.

3.1 Classificação da pesquisa

Quanto a abordagem esta pesquisa é classificada como quantitativa, pois recorre a procedimentos estatísticos para analisar dados numéricos e descrever as relações entre variáveis (Silveira, 2009).

Quanto a natureza a pesquisa é aplicada, pois visa gerar conhecimentos para aplicação prática, dirigidos à solução de problemas, nomeadamente a baixa sensibilidade dos Testes rápidos de antígenos (Gil, 2019).

Quanto aos objectivos a pesquisa é explicativa pois procura explicar a relação entre carga viral e sintomatologia e os resultados dos Ag-TDRs. A pesquisa explicativa é o nível mais profundo, pois vai além de apenas descrever, investiga causas (Silveira, 2009).

Quanto aos procedimentos a pesquisa é documental, pois fez-se o uso de uma base de dados secundária. Segundo Gil (1999) citado por Raupp & Beuren (2006) a pesquisa documental baseia-se em materiais que ainda não receberam um tratamento analítico ou que podem ser reelaborados de acordo com os objetivos da pesquisa.

3.2 Material

O presente estudo foi realizado através de dados secundários obtidos pelo Instituto Nacional de Saúde (INS), recolhidos na Cidade e Província de Maputo em 2021, no âmbito do estudo principal intitulado “Avaliação de Novas Tecnologias de Diagnóstico e Amostras Alternativas para o Diagnóstico de SARS-CoV-2 em Moçambique”.

Para a realização deste estudo foram consideradas duas amostras. O processo de selecção da amostra foi descrito na figura 3.1.

A primeira amostra seleccionada na base de dados foi composta por 2 944 indivíduos testados para o SARS-CoV-2 pelos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) e pelo RT-PCR em Maputo. Desta amostra os Ag-TDRs Panbio e STANDARD Q contém respectivamente 2 215 e 729 observações.

A figura 3.1 indica que para a primeira amostra foram excluídos indivíduos que apresentaram resultados de Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) nulos, inválidos ou desconhecidos. O que reduz as primeiras amostras a 2 011 observações válidas para o teste Panbio e 708 para o teste STANDARD Q.

A segunda amostra, foi extraída com o objectivo de garantir a identificação correcta dos casos positivos pelos testes Panbio e STANDARD Q nas análises. A amostra inclui apenas indivíduos que testaram positivo para o SARS-CoV-2 pelo teste RT-PCR e contém 1 133 indivíduos, dos quais 762 foram testados pelo Panbio e 371 pelo STANDARD Q. Assim foram excluídos 1 249 observações para o teste Panbio e 337 para o teste STANDARD Q.

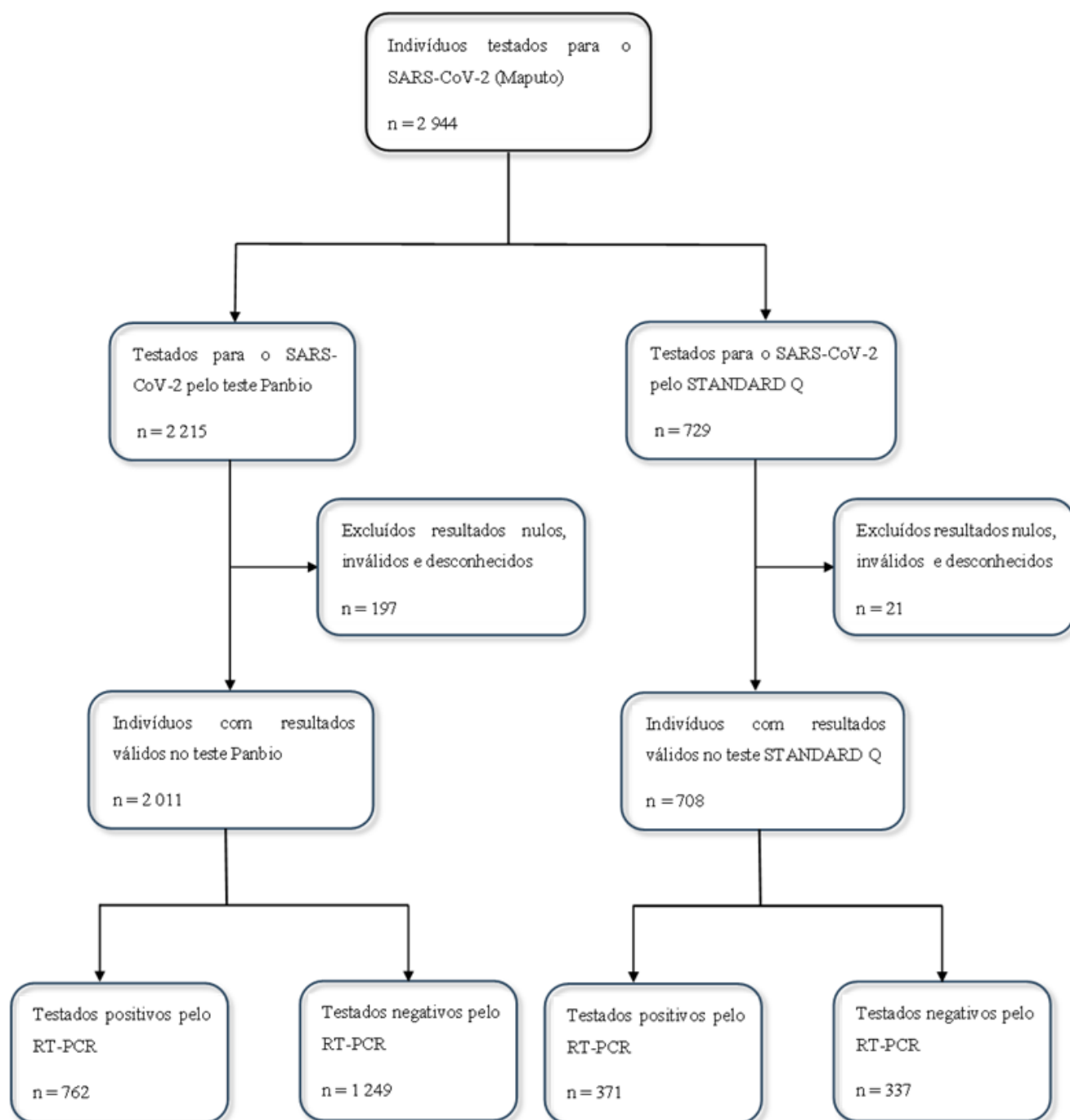


Figura 3.1: Diagrama de selecção das amostras utilizadas no estudo.

Quanto às variáveis, foram analisadas seis variáveis para ambos os testes, conforme descrito na Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Variáveis incluídas no estudo e sua descrição

Variáveis	Descrição	Categorias	Classificação
Resultados_Ag_TDRs	Resultados dos Ag-TDRs para o teste Panbio ou STANDARD Q	negativo, positivo	Categórica nominal (Dependente)
Sintomas	Presença de sintomas no indivíduo testado	sim, não	Categórica nominal (independente)
Número_de_sintomas	Número de sintomas que o indivíduo apresenta	-	Quantitativa discreta (independente)
Duração_sintomas	Duração com os sintomas em dias	≥ 7 dias, < 7 dias	Categórica ordinal (independente)
Carga_Viral	Carga Viral	alta, baixa, moderada	Categórica ordinal (independente)
CT	Valor do CT	-	Quantitativa contínua (independente)

A sintomatologia foi medida a partir de três variáveis: número de sintomas, presença de sintomas e duração dos sintomas.

A variável número de sintomas foi construída contando as manifestações clínicas observadas nos pacientes, como febre, tosse, dor de cabeça, entre outros.

A variável duração de sintomas foi construída a partir da contagem do número de dias entre a data de início dos sintomas e a data da testagem, tendo sido posteriormente agrupada em duas categorias: menos de 7 dias (< 7 dias) e 7 dias ou mais (≥ 7 dias).

A variável carga viral foi construída a partir dos valores de CT, estando categorizada em três grupos: carga viral alta ($CT < 25$), carga viral moderada (CT entre 25 e 30) e carga viral baixa ($CT > 30$). A construção desta variável teve como base no estudo de AlBahrani et al. (2022).

A variável resultados dos Ag-TDRs apresenta duas categorias nomeadamente positivo e negativo. A interpretação dessas categorias difere segundo a amostra usada em cada análise. Para a primeira amostra um resultado positivo ou negativo significa que cada indivíduo obteve um desses resultados ao fim da testagem.

Na segunda amostra um resultado positivo foi interpretado como positivo correctamente identificado ou verdadeiro positivo, enquanto que um resultado negativo foi considerado positivo incorrectamente identificado ou falso negativo, tendo em vista a comparação com os resultados do teste padrão ouro (RT-PCR).

Para o processamento e análise dos dados, foram utilizados os softwares Microsoft Office Excel 2016 e Rstudio versão 4.1.2. e para a produção do relatório o programa $\text{\LaTeX}$.

3.3 Métodos

Todas as análises apresentadas neste capítulo foram realizados separadamente para os testes Panbio e STANDARD Q. A análise de concordância foi realizada utilizando a primeira amostra enquanto as demais análises pela segunda amostra.

3.3.1 Regra de decisão

Para a tomada de decisão considera-se o seguinte: rejeita-se a hipótese nula quando o p-value for menor que o nível de significância ($\alpha=0.05$).

3.3.2 Análise de concordância

Para esta análise, serão calculados os valores de sensibilidade, especificidade e o coeficiente de Kappa de Cohen, com base nos resultados dos Ag-TDRs em estudo e nos resultados do teste RT-PCR.

3.3.3 Teste qui-quadrado e Regressão Logística simples

Para verificar a existência da associação entre cada variável de estudo e a variável dependente (resultado dos testes Ag-TDRs), foram aplicados dois métodos estatísticos. O teste qui-quadrado foi utilizado para analisar a associação entre variáveis categóricas (nominais ou ordinais) e a variável dependente. Já para as variáveis numéricas, foi ajustado um modelo de regressão logística simples.

3.3.4 Regressão Logística Múltipla

Utilizou-se o método estatístico da Regressão Logística Múltipla para verificar o efeito da sintomatologia e da carga viral sobre a identificação correcta dos casos positivos de SARS-CoV-2 pelos resultados dos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) em Maputo.

A Regressão Logística Múltipla exige, como pressuposto, a inexistência de multicolinearidade entre as variáveis explicativas. A avaliação dessa condição foi realizada por meio dos índices de Tolerância e do Factor de Inflação da Variância (VIF).

Estimação do Modelo Logístico

Em seguida, avaliou-se o ajustamento global do modelo com todas as variáveis que independentes através do teste da razão de verossimilhança, de modo a verificar se o modelo se ajusta bem aos dados.

Para avaliar a significância estatística de cada variável no modelo final, foi adoptada a estatística de Wald, considerando-se um nível de significância de 5%. Esta estatística permitiu identificar as variáveis que se mostraram estatisticamente significativas no modelo múltiplo. A Estatística de Wald tem como hipóteses:

H_0 : O coeficiente da regressão logística é igual a 0.

H_1 : O coeficiente da regressão logística é diferente de 0.

Avaliação do modelo

Para a avaliação do ajuste geral do modelo primeiro utilizou-se o Rácio de Verossimilhança e a Estatística de Hosmer e Lemershow. Hosmer e Lemershow (2000) defendem que esses testes são os mais usados ao avaliar o ajuste de um modelo logístico.

As hipóteses do teste de Hosmer e Lemershow são as seguintes:

H_0 : Não há diferenças significativas entre os resultados previstos e observados.

H_1 : Há diferenças significativas entre os resultados previstos e observados.

Diagnóstico do modelo

Para realizar o diagnóstico do modelo foi usada a Área Sob a curva ROC. Segundo Dawson e Trapp (2003), para avaliar o desempenho do modelo de regressão logística usa-se a curva ROC.

A Área Sob da curva de ROC neste estudo, fornece uma medida de discriminação, que indica a possibilidade de um indivíduo testar negativo para o SARS-CoV-2, ter uma probabilidade estimada associada mais elevada do que um indivíduo positivo.

Hosmer et al. (2007) afirmam que a área de sensibilidade ROC varia entre 0 e 1 e é usada para medir a capacidade de classificação ou discriminação de sujeitos. Quanto mais próxima a área estiver de 1, maior é a capacidade do modelo discriminar os sujeitos.

Se A é o valor que corresponde à área da curva ROC, como regra geral tem-se as seguintes linhas de orientação:

- Se $0.5 \leq A < 0.6$, Péssima discriminação.
- Se $0.6 \leq A < 0.7$, Má discriminação.
- Se $0.7 \leq A < 0.8$, Discriminação pobre.

- Se $0.8 \leq A < 0.9$, Boa discriminação.
- Se $A \geq 0.9$, Discriminação excelente.

3.3.5 Determinação do Ponto de Corte do CT

A curva ROC foi utilizada para determinar o ponto de corte (cutoff) do CT na classificação de um resultado positivo pelos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q). Para a sua construção, foram considerados exclusivamente os valores da variável CT dos indivíduos que testaram positivo no RT-PCR. O objectivo foi identificar o ponto de corte ideal do CT que melhor distingue entre os resultados correctamente identificados como positivos e os falsos negativos nos Ag-TDRs. O ponto de equilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade define o valor de CT a partir do qual a probabilidade de um resultado positivo correctamente identificado pelos Ag-TDRs aumenta significativamente.

Capítulo 4

Resultados e Discussão

4.1 Resultados

Neste capítulo, serão apresentadas os resultados obtidos no estudo. Primeiramente será apresentada a análise de concordância entre os resultados dos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) e o teste padrão ouro (RT-PCR), de seguida será apresentada a associação entre as variáveis obtida pelas técnicas qui-quadrado e regressão logística univariada. A posterior será apresentada a análise do efeito da sintomatologia e carga viral nos resultados dos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) com base na regressão logística multivariada e a determinação do ponto de corte (cutoff).

4.1.1 Análise de concordância

Da Tabela 4.1. pode-se observar que a sensibilidade dos testes Panbio e STANDARD Q foi respectivamente de 0.584 e 0.45, o que significa que detectam corretamente cerca de 58.4% e 45% dos casos positivos. Os percentuais de especificidade correspondem a aproximadamente 98% para ambos os testes, isso sugere que o Teste Panbio e STANDARD Q detectam corretamente respectivamente 98% e 97.6% dos casos negativos. O Kappa de Cohen para o Panbio foi 0.611, o que indica um bom nível de conformidade entre os resultados do teste Panbio e o RT-PCR. O STANDARD Q tem um Kappa de 0.415, o que sugere uma concordância moderadamente.

Tabela 4.1: Tabela de contigência entre os resultados dos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) e RT-PCR, e as respectivas medidas de concordância

RT-PCR				
Panbio	negativo		positivo	Total
	negativo	1225 (60.9%)	24 (1.2%)	1249 (62.1%)
	positivo	317 (15.8%)	445 (22.1%)	762 (37.9%)
	Total	1542 (76.7%)	469 (23.3%)	2011
Especificidade(98%), sensibilidade (58%), kappa de cohen (0.611)				
RT-PCR				
STANDARD Q	negativo		positivo	Total
	negativo	329 (46.5%)	8 (1.1%)	337 (47.6%)
	positivo	204 (28.8%)	167 (23.6%)	371 (52.4%)
	Total	533 (75.3%)	175 (24.7%)	708
Especificidade(97.6%), sensibilidade (45%), kappa de cohen (0.415)				

4.1.2 Associação entre as variáveis

A tabela abaixo relaciona a variável de interesse (resultados dos testes Ag-TDRs) e cada uma das demais variáveis de estudo.

Tabela 4.2: Associação entre variáveis

Variável	Técnica estatística	Sig.
Panbio		
Carga Viral	Qui-quadrado	< 0.001
Duração de sintomas	Qui-quadrado	< 0.001
Número de sintomas	R. logística univariada	0.000
CT	R. logística univariada	0.000
Presença de sintomas	Qui-quadrado	< 0.001
STANDARD Q		
Carga Viral	Qui-quadrado	< 0.001
Duração de sintomas	Qui-quadrado	0.001
Número de sintomas	R. logística univariada	< 0.001
CT	R. logística univariada	< 0.001
Presença de sintomas	Qui-quadrado	0.000

A Tabela 4.2 mostra que tanto para o teste Panbio como para o STANDARD Q, existe uma associação significativa entre cada uma das variáveis envolvidas na análise (carga viral, duração de sintomas, número de sintomas, CT e a presença de sintomas) e a variável de interesse (resultados do teste), ou seja, cada uma das variáveis analisadas está associada a

ocorrência de resultados positivos correctamente identificados nos pacientes testados para o SARS-CoV-2.

4.1.3 Regressão Logística Múltipla

Para a realização da regressão logística múltipla há pressupostos por verificar, onde a partir da tabela 5.3 em anexo, pode-se verificar que para os modelos de Panbio e STANDARD Q, não há multicolinearidade entre as variáveis preditoras dado que os valores de VIF são inferiores que 10 e os valores de tolerância para todas as variáveis preditoras são inferiores a 1.

Deste modo procede-se com a análise.

Estimação dos Modelos Logísticos para Panbio e STANDARD Q

A partir das variáveis que apresentaram significância estatística isoladamente, foram ajustados os modelos de regressão logística para os testes Panbio e STANDARD Q. Pelo teste da razão de verossimilhança, apresentado na Tabela 5.4 em anexo, concluiu-se que as variáveis contribuem significativamente para a identificação correcta de casos positivos, reforçando a evidência de associação observada nas análises univariadas.

Tabela 4.3: Parâmetros das variáveis no modelo logístico múltiplo

	Modelo Panbio			Modelo STANDARD Q		
	B	Sig.	OR	B	Sig.	OR
Carga viral						
Alta (referência)						
Baixa	-1.666	0.000	0.189	2.442	0.001	11.502
Moderada	-0.017	0.945	0.983	0.561	0.285	1.753
Presença de sintomas						
Não (referência)						
Sim	1.942	0.000	6.975	1.364	0.035	3.913
Número de sintomas	0.209	0.000	1.233	0.141	0.083	1.151
CT	-0.059	0.002	0.943	-0.268	0.000	0.765
Duração de sintomas						
≥7 dias (referência)						
<7 dias	0.876	0.000	2.402	1.025	0.001	2.788
Cosntante	-1.353	0.008	0.258	2.508	0.004	12.283
AIC		802.51			316.37	
BIC		834.958			343.684	

Após a análise anterior, foram obtidos os modelos de Regressão Logística Binária para os testes Panbio e STANDARD Q, capazes de classificar a ocorrência de resultados positivos correctamente identificados na detecção do SARS-CoV-2.

Para o teste Panbio, observa-se que os indivíduos com carga viral baixa têm 81.1% menos

probabilidade de obter um resultado positivo correctamente identificado comparativamente aos indivíduos com carga viral alta ($OR = 0.189$). A presença de sintomas é um factor significativo para a ocorrência de resultados positivos nos indivíduos, sendo que os indivíduos que apresentam sintomas têm 6.975 mais chances de obter resultados positivos correctos comparativamente aos assintomáticos. A cada unidade adicional no número de sintomas, as chances do indivíduo têm um resultado positivo correcto aumenta em 1.233 vezes. O odds ratio obtido ($OR = 0.943$) indica que, para cada unidade adicional no CT, a probabilidade de um resultado positivo correcto nos Ag-TDRs diminui em 5.7%. Os indivíduos com menos de 7 dias de sintomas têm 2.402 mais chances de obter resultados positivos correctos comparativamente aos indivíduos com pelo 7 ou mais dias de sintomas. Além disso, quanto menor o número de dias com sintomas, maiores são as chances de um teste positivo correcto.

Para o teste STANDARD Q, os indivíduos com carga viral baixa têm 11.5 vezes mais chances de obter um resultado positivo correcto comparativamente aos indivíduos com carga viral alta. A presença de sintomas é um factor significativo, sendo que aumenta em 3.913 vezes as chances de um resultado positivo correcto comparativamente aos indivíduos assintomáticos. A cada aumento de 1 unidade no CT, as chances de um resultado positivo correcto diminuem em 23.5% ($OR = 0.765$). Os indivíduos com menos de 7 dias de sintomas têm 2.788 vezes mais chances de obter um resultado positivo correcto comparativamente aos indivíduos com 7 ou mais dias de sintomas.

Tabela 4.4: Avaliação do ajuste geral do modelo

	Teste de Hosmer e Lemeshow		
	Qui-quadrado	df	Sig.
Panbio	5.0946	8	0.747
STANDARD Q	7.1956	8	0.515

O teste de Hosmer e Lemershow sugere que os modelos Panbio e STANDARD Q são adequados, pois os valores de significância 0.747 e 0.515 são superiores ao nível de significância de 0.05, pelo que não se rejeita a hipótese nula. Deste modo, pode-se aferir que os valores observados e esperados não diferem significativamente, conferindo ao modelo um bom ajuste.

Validação do modelo

Para a validação do modelo analisa-se o seu poder discriminatório, a sensibilidade, a especificidade e a taxa de acertos. Para tal foi utilizado o gráfico da curva ROC, nomea-

damente o valor de classificação sob a curva.

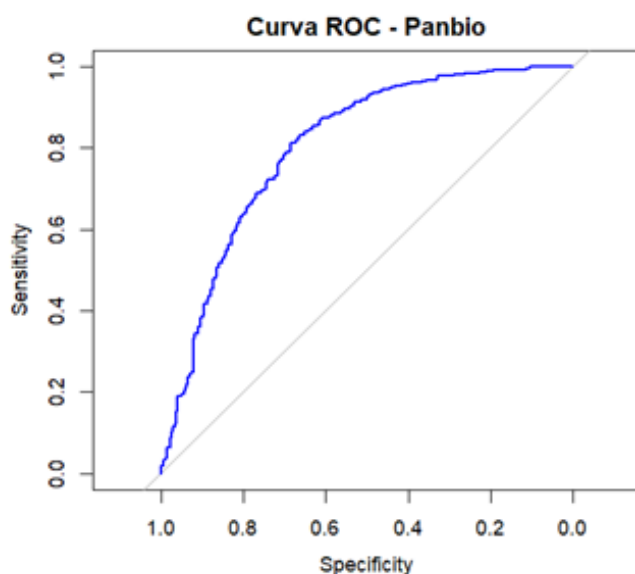


Figura 4.1: Curvas ROC Panbio

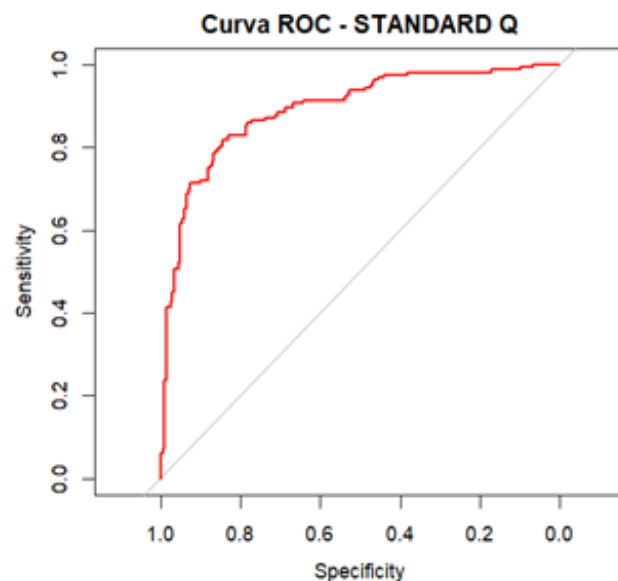


Figura 4.2: Curvas ROC STANDARD Q

Tabela 4.5: Área sob a curva Roc e o respective IC.

	Intervalo de Confiança 95% Assintótico				
	Área	Erro	Sig. assintótico	Limite inferior	Limite superior
Panbio	0.804	0.01667	0.000	0.771	0.836
STANDARD Q	0.892	0.01731	0.000	0.858	0.926

O conhecimento da área sob a curva ROC permite quantificar a exactidão de um teste de diagnóstico. Representa a probabilidade de que um caso positivo para a detecção do SARS-CoV-2 escolhido aleatoriamente tenha um score superior a um caso negativo selecionado aleatoriamente.

A significância estatística inferior a 0.05 para os testes Panbio e STANDARD Q indica que a capacidade discriminativa destes ensaios é melhor do que o acaso. A área sob a curva ROC (AUC) é um indicador da qualidade do teste: quanto maior o valor, melhor a discriminação entre casos positivos e negativos.

Neste estudo, a AUC foi de 80.4% para o Panbio e de 89.2% para o STANDARD Q, o que indica uma boa discriminação. Assim, os modelos conseguem distinguir correcta-

mente entre indivíduos com resultados positivos e negativos para SARS-CoV-2 dentro do grupo de indivíduos que testaram positivo no RT-PCR.

Determinação do Ponto de Corte do CT

A tabela 4.6. apresenta os pontos de corte para os Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q). Os pontos de corte do CT para um resultado positivo nos Testes Rápidos de Antígeno (Ag-TDRs) foram de 24.890 para o Panbio e 19.455 para o STANDARD Q. Estes valores indicam que, dentro da amostra analisada, os indivíduos com valores de CT inferiores a estes pontos têm maior probabilidade de obter um resultado correctamente identificado como positivo em ambos testes.

Tabela 4.6: Ponto de corte (cutoff)

	CT	especificidade	sensibilidade
Panbio	24.89	0.653	0.663
STANDARD Q	19.455	0.847	0.799

4.2 Discussão dos Resultados

O presente estudo teve como objectivo analisar o efeito da sintomatologia e da carga viral na detecção correcta de casos positivos de SARS-CoV-2 pelos Testes Rápidos de Antígenos (Panbio e STANDARD Q) em Maputo, optou-se pela utilização da análise de concordância e da regressão logística múltipla. A análise de concordância, por meio do coeficiente Kappa de Cohen, a sensibilidade e a especificidade, é amplamente utilizada em estudos de validação diagnóstica e fornece medidas objectivas da consistência entre os testes e seu desempenho. A regressão logística múltipla, por sua vez, é técnica apropriada para variáveis dependentes binárias, permitindo estimar razões de probabilidades ajustadas.

A escolha destas metodologias foi motivada pela sua adequação aos objectivos propostos e pela robustez estatística que oferecem em estudos observacionais. Contudo, reconhece-se que o uso de dados secundários e a presença de valores omissos em algumas variáveis podem ter influenciado a precisão das estimativas e limitado a generalização dos resultados.

Com este estudo foi possível observar para os testes Panbio e STANDARD Q, valores de especificidade elevados (98.1% e 97.6%), tendo atingido os critérios mínimos definidos pela OMS de pelo menos 97% para especificidade. Estes resultados indicam que ambos os testes têm boa capacidade para identificar correctamente os indivíduos que não possuem

a infecção pelo SARS-CoV-2, ou seja, estes testes são eficazes para confirmar a ausência da doença.

Por outro lado, os valores de sensibilidade dos mesmos (58% e 45%) estiveram baixos em comparação com os critérios mínimos definidos pela OMS de $\geq 80\%$ de sensibilidade. Esta baixa sensibilidade significa que uma proporção considerável de casos verdadeiramente positivos pode não ser detectada pelos testes, o que representa uma limitação importante no contexto do diagnóstico e controlo da doença de alto contágio.

Estes resultados são consistentes com os de Oh et al.(2022) que evidenciou que a sensibilidade global do dispositivo de teste Panbio COVID-19 Ag utilizando amostras de zaragatoa nasal foi de 64.7% valor próximo ao presente estudo que apresentou uma sensibilidade baixa de 58%.

Para o teste STANDARD Q, este estudo mostrou uma baixa sensibilidade (45%), alta especificidade (97.6%) e uma concordância moderada (0.415). Semelhante ao estudo de ALEEN et al. (2022), que relatou uma alta especificidade do teste STANDAND Q com 99.2%, sensibilidade de 54.4%, porém com um bom nível de concordância 0.644 diferente do corrente estudo. Esta semelhança sugere que as características do teste podem influenciar a sensibilidade, a especificidade e o coeficiente kappa de cohen independentemente do contexto geográfico.

Relativamente ao CT, o estudo de Tan et al. (2024) demonstrou que, para o teste rápido de antígeno específico em sua pesquisa, o aumento do CT está associado a uma diminuição significativa da sensibilidade. Os resultados do presente estudo seguem essa mesma tendência, evidenciando que, para cada unidade adicional no CT, a probabilidade de um resultado positivo para Panbio diminui em 5.7% e em 23.5% para o STANDARD Q (OR = 0.765). Estes dados indicam que o CT, é um factor determinante na sensibilidade dos Ag-TDRs, influenciando directamente a capacidade de detecção do vírus.

O presente estudo revelou que quanto menor a duração dos sintomas, maiores são as chances de um teste ser correctamente identificado como positivo, tanto para o Panbio quanto para o STANDARD Q. Esse resultado é semelhante ao observado por Tamene et al. (2024), que também identificaram maior sensibilidade dos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) em participantes com ≤ 7 dias desde o início dos sintomas, em comparação com aqueles com sintomas iniciados há mais de 7 dias. Esse resultado evidencia a importância do tempo de realização do teste no processo diagnóstico, reforçando a importância de utilização precoce dos testes rápidos para maximizar a sua confiabilidade.

Tamene et al. (2024) afirmam que, em relação à carga viral, ambos os Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) apresentaram sensibilidades mais elevadas em amostras com limiares de ciclo mais baixos (valor $CT < 25$). No entanto, neste estudo, os valores de CT para a melhor sensibilidade foram diferentes: para o teste STANDARD Q, o valor de CT foi de $\leq 19,455$, enquanto para o Panbio o CT foi de ≤ 24.890 , valor este que é bastante próximo ao encontrado por Tamene et al. (2024). Estes resultados confirmam de modo geral, que níveis mais baixos de CT (indicativos de maior carga viral), estão associados a uma maior capacidade de detecção dos Ag-TDRs.

Capítulo 5

Conclusões e Recomendações

5.1 Conclusões

Atendendo aos objectivos propostos, conclui-se o seguinte: em relação concordância entre os testes Panbio e STANDARD Q e o teste padrão-ouro (RT-PCR), verificou-se que, quando comparados os valores de especificidade e de sensibilidade com os parâmetros definidos pela OMS, os referidos testes apresentam, respectivamente, uma baixa sensibilidade (58.0% e 45.0%) e níveis de especificidade (98.1% e 97.6%) que atingem o valor mínimo exigido ($\geq 97.0\%$). O valor de Kappa de Cohen indicou um bom nível de conformidade para o teste Panbio e concordância moderada para o teste STANDARD Q (Panbio = 0.611; STANDARD Q = 0.415).

Com relação a associação entre as variáveis, observou-se que cada uma das variáveis de estudo referentes a sintomatologia e carga viral, nomeadamente: presença de sintomas, número de sintomas, duração dos sintomas, CT e carga viral, está significativamente associada aos resultados dos testes Panbio e STANDARD Q, na identificação correcta de casos positivos.

Com relação ao efeito da sintomatologia e da carga viral sobre a identificação correcta dos casos positivos de SARS-CoV-2 pelos resultados dos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) em Maputo, observou-se que:

Para o Panbio, os indivíduos com carga viral baixa apresentam uma redução de 81.1% na probabilidade de um resultado positivo correcto em comparação com aqueles com carga viral alta (OR = 0.189). Além disso, a presença de sintomas revelou-se um factor determinante, aumentando em quase sete vezes (OR = 6.975) a probabilidade de um teste positivo correcto. O número de sintomas também demonstrou impacto, com um aumento de 23.3% na chance de positividade correcta para cada sintoma adicional (OR = 1.233).

Observou-se ainda que um aumento no valor de CT reduz as chances de um resultado positivo correcta em 5.7% ($OR = 0.943$), e que indivíduos com menos de sete dias de sintomas têm 2.4 vezes mais chances de testar positivo correcta do que aqueles com sintomas por períodos mais longos ($OR = 2.402$).

Para o STANDARD Q, observou-se um padrão semelhante, mas com algumas diferenças na magnitude dos efeitos. Indivíduos com carga viral baixa apresentaram 11.5 vezes mais chances de obter um resultado positivo correcto em comparação com aqueles com carga viral alta ($OR = 11.502$). A presença de sintomas aumentou em 3.913 vezes a probabilidade de um teste positivo correcto. Além disso, um aumento de uma unidade no CT reduziu as chances de um resultado positivo correcto em 23,5% ($OR = 0.765$). Quanto a duração dos sintomas, verificou-se que indivíduos com menos de sete dias de sintomas têm 2.788 vezes mais chances de obter um resultado positivo correcto comparativamente aos indivíduos com sete ou mais dias de sintomas.

O ponto de corte do CT que identifica os casos positivos para o teste Panbio foi de 24.89 e para o teste STANDARD Q foi de 19.455.

5.2 Recomendações

- Utilizar os Ag-TDRs Panbio e STANDARD Q como teste confirmatório para exclusão da infecção por SARS-CoV-2, pois são altamente específicos;
- Utilizar os testes Panbio e STANDARD Q preferencialmente em pacientes sintomáticos com menos de 7 dias de sintomas, para identificar correctamente casos positivos do SARS-CoV-2;
- Expandir a pesquisa para diferentes populações. Isso permitirá uma compreensão mais completa sobre o funcionamento dos Ag-TDRs e suas variações em diferentes contextos.

5.3 Limitações

O presente estudo teve as seguintes limitações:

- este estudo baseou-se em amostras recolhidas exclusivamente em quatro unidades sanitárias públicas da Cidade e Província de Maputo (HGC, HGM, HPM e CSM), não abrangendo indivíduos testados noutras instituições, como hospitais privados, clínicas privadas, unidades sanitárias de menor porte e centros de saúde comunitários, o que limita a representatividade dos resultados para toda a população de Maputo.

- o estudo não analisou o impacto das diferentes variantes do vírus nos resultados dos Ag-TDRs, o que poderia influenciar a relação entre sintomatologia, carga viral e os resultados dos testes;
- à falta de controle sobre outros factores que poderiam influenciar os resultados dos Ag-TDRs, como comorbidades ou tratamentos prévios dos pacientes. Esses factores não foram considerados no estudo, o que pode ter afectado a precisão dos resultados sem ser detectado;
- a elevada ocorrência de valores omissos levou a exclusão de registos incompletos, reduziu o tamanho amostral, podendo influenciar a precisão das estimativas.

Referências Bibliográficas

- [1] Abduljalil, J. M. (2020). *Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2: available approaches and limitations*. New microbes and new infections, 36, 100713.
- [2] Ahirwar, R., Gandhi, S., Komal, K., Dhaniya, G., Tripathi, P. P., Shingatgeri, V. M., ... & Kumar, S. (2021). *Biochemical composition, transmission and diagnosis of SARS-CoV-2*. Bioscience reports, 41(8), BSR20211238.
- [3] AlBahrani, S., Alghamdi, M., Zakary, N., Jebakumar, A. Z., AlZahrani, S. J., El-Gezery, M. H., ... & Al-Tawfiq, J. A. (2022). *Initial viral cycle threshold values in patients with COVID-19 and their clinical significance*. European journal of medical research, 27(1), 101.
- [4] ALEEM, S., ZAHOOR, N., JEELANI, A., & KHAN, S. S. (2022). *Diagnostic Accuracy of STANDARD Q COVID-19 Antigen Detection Kit in Comparison with RT-PCR Assay using Nasopharyngeal Samples in India*. Journal of Clinical & Diagnostic Research, 16(1).
- [5] Amaral, E. F. & Lasmar, L. M. (2009). *Saúde da Criança e do Adolescente: Doenças Respiratorias*. pp92. Belo Horizonte, Brasil.
- [6] Amer, R. M., Samir, M., Gaber, O. A., El-Deeb, N. A., Abdelmoaty, A. A., Ahmed, A. A., ... & Anis, R. H. (2021). *Diagnostic performance of rapid antigen test for COVID-19 and the effect of viral load, sampling time, subject's clinical and laboratory parameters on test accuracy*. Journal of Infection and Public Health, 14(10), 1446-1453.
- [7] Arevalo-Rodriguez, I., Mateos-Haro, M., Dinnes, J., Ciapponi, A., Davenport, C., Buitrago-Garcia, D., Bennouna-Dalero, T., Roqué-Figuls, M., Van den Bruel, A., von Eije, K. J., Emperador, D., Hooft, L., Spijker, R., Leeflang, M. M., Takwoingi, Y., & Deeks, J. J. (2024). *Laboratory-based molecular test alternatives to RT-PCR for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2024(10), CD015618.
- [8] Arshadi, M., Fardsanei, F., Deihim, B., Farshadzadeh, Z., Nikkhahi, F., Khalili, F., ... & Mirsaeidi, M. (2022). *Diagnostic accuracy of rapid antigen tests for COVID-19 detection: a systematic review with meta-analysis*. Frontiers in medicine, 9, 870738.
- [9] Bai, Y., Yao, L., Wei, T., Tian, F., Jin, D. Y., Chen, L., & Wang, M. (2020). *Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19*. Jama, 323(14), 1406-

- 1407.
- [10] Boateng, E. Y., & Abaye, D. A. (2019). *A review of the logistic regression model with emphasis on medical research*. Journal of data analysis and information processing, 7(04), 190.
 - [11] Bonnet, G., Vassall, A., & Jit, M. (2023). *Is there a role for RDTs as we live with COVID-19? An assessment of different strategies*. BMJ global health, 8(1), e010690.
 - [12] Borges, L. P., Martins, A. F., de Mello Silva, B., de Paula Dias, B., Gonçalves, R. L., de Souza, D. R. V., ... & Júnior, L. J. Q. (2021). *Rapid diagnosis of COVID-19 in the first year of the pandemic: a systematic review*. International Immunopharmacology, 101, 108144.
 - [13] Braga, A. C. (2001). *Curvas ROC: aspectos funcionais e aplicações*.
 - [14] Carvalho, M. R. M. D., Silva, N. A. D. S., Klein, C. H., & Oliveira, G. M. M. D. (2010). *Aplicação do EuroSCORE na cirurgia de revascularização miocárdica em hospitais públicos do Rio de Janeiro*. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, 25, 209-217.
 - [15] Chan, J. F. W., Yip, C. C. Y., To, K. K. W., Tang, T. H. C., Wong, S. C. Y., Leung, K. H., ... & Yuen, K. Y. (2020). *Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens*. Journal of clinical microbiology, 58(5), 10-1128.
 - [16] Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., ... & Zhang, Y. (2020). *Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records*. The lancet, 395(10226), 809-815.
 - [17] Corrar, L., Paulo, E., Dias Filho, J. M., & Rodrigues, A. (2011). *Análise multivariada para os cursos de administração, ciências contábeis e economia*.
 - [18] Czepiel, S. A. (2002). *Maximum likelihood estimation of logistic regression models: theory and implementation*. Available at czep. net/stat/mlelr. pdf, 83.
 - [19] D'Amato, M., Grignano, M. A., Iadarola, P., Rampino, T., Gregorini, M., & Viglio, S. (2024). *The Impact of Serum/Plasma Proteomics on SARS-CoV-2 Diagnosis and Prognosis*. International Journal of Molecular Sciences, 25(16), 8633.
 - [20] Dawson, B., & Trapp, R. G. (2003). *Bioestatística básica e clínica*. In Bioestatística básica e clínica.
 - [21] de Jesus, Á., Ernesto, R., Massinga, A. J., Nhacolo, F., Munguambe, K., Timana, A., ... & Mandomando, I. (2024). *High SARS-CoV-2 Exposure in Rural Southern Mozambique After Four Waves of COVID-19: Community-Based Seroepidemiological Surveys*. Influenza and Other Respiratory Viruses, 18(6), e13332. (de Jesus et al., 2024)

- [22] de Rezende, J. M. (1998). *Epidemia, endemia, pandemia, epidemiologia*. Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology, 27(1).
- [23] Dinnes, J., Sharma, P., Berhane, S., van Wyk, S. S., Nyaaba, N., Domen, J., ... & Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. (2022). *Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection*. Cochrane database of systematic reviews, (7).
- [24] Fávero, L. P., & Belfiore, P. (2017). *Manual de análise de dados: estatística e modelagem multivariada com Excel®. SPSS® e Stata, 1*.
- [25] Fernandes, A. A. T., Figueiredo Filho, D. B., Rocha, E. C. D., & Nascimento, W. D. S. (2021). *Leia este artigo se você quiser aprender regressão logística*. Revista de Sociologia e Política, 28, 006.
- [26] Ferreira, J. C., & Patino, C. M. (2017). *Entendendo os testes diagnósticos Parte 1*. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 43, 330-330.
- [27] FREUND, R. J. E WILSON, W. J. (2006). *Regression analysis – Statistical Modeling of a response variable*. Elsevier, Inc. San Diego
- [28] Gil, A. C. (2019). Métodos e técnicas de pesquisa social (7. ed.). Atlas. Green, K., Winter, A., Dickinson, R., Graziadio, S., Wolff, R., Mallett, S., ... & Park, E. (2020). *What tests could potentially be used for the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19 and what are their advantages and disadvantages*. CEBM2020, 13, 1-13.
- [29] Gonçalves, A. M. L. (2013). *Regressão Logística Aplicada à Pesquisa de Preditores de Morte*. Universidade de Coimbra, Brasil.
- [30] Green, K., Winter, A., Dickinson, R., Graziadio, S., Wolff, R., Mallett, S., ... & Park, E. (2020). *What tests could potentially be used for the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19 and what are their advantages and disadvantages*. CEBM2020, 13, 1-13.
- [31] HAIR, J. F. ANDERSON, R. E.; TATHAM, R. L. & BLACK, W. C. (2005). *Análise multivariada de dados*. 5 ED., Porto Alegre: Bookman.
- [32] Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., Anderson, R. E., & Tatham, R. L. (2009). *Análise multivariada de dados*. 6 edição.
- [33] Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., Anderson, R. E., & Tatham, R. L. (2009). *Multivariate data analysis*. Seventh edition.
- [34] Hosmer, D. W. & Lemeshow, S. (2000). *Applied Logistic Regression*. New York.
- [35] Ismael, N., van Wyk, S., Tegally, H., Giandhari, J., San, J. E., Moir, M., ... & de Oliveira, T. (2023). *Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 during the first four waves in Mozambique*. PLOS Global Public Health, 3(3), e0001593.
- [36] Jennings, D. E. (1986). *Judging inference adequacy in logistic regression*. Journal of the American statistical Association, 81(394), 471-476.
- [37] Khalid, M. F., Selvam, K., Jeffry, A. J. N., Salmi, M. F., Najib, M. A., Norhayati, M. N., & Aziah, I. (2022). *Performance of rapid antigen tests for COVID-19 diagnosis*:

- a systematic review and metaanalysis*. *Diagnostics*, 12(1), 110
- [38] Khalil, O. A. K., & da Silva Khalil, S. (2020). *SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição*. *Revista de Medicina*, 99(5), 473-479.
- [39] Kılıç, S. (2015). *Kappa testi*. *Journal of mood disorders*, 5(3), 142-144.
- [40] Koshy, L. V., & Shanmugam, P. (2022). *Diagnostic efficacy of COVID-19 rapid antigen detection card in diagnosis of SARS-CoV-2*. *Journal of Laboratory Physicians*, 14(03), 324-328.
- [41] Kumar, S., & Rathi, B. (2020). *Coronavirus disease COVID-19: a new threat to public health*. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(8), 599-600.
- [42] Lee, J., Song, J. U., & Shim, S. R. (2021). *Comparing the diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests to real time polymerase chain reaction in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Clinical Virology*, 144, 104985.
- [43] Lopes, B., Ramos, I. C. D. O., Ribeiro, G., Correa, R., Valbon, B. D. F., Luz, A. C. D., ... & Ambrósio, R. (2014). *Bioestatísticas: conceitos fundamentais e aplicações práticas*. *Revista brasileira de oftalmologia*, 73(1), 16-22.
- [44] Manjate, N. J., Siteo, N., Sambo, J., Guimarães, E., Canana, N., Chilaúle, J., ... & Russo, G. (2023). *Testing for SARS-CoV-2 in resource-limited settings: A cost analysis study of diagnostic tests using different Ag-RDTs and RT-PCR technologies in Mozambique*. *PLOS Global Public Health*, 3(6), e0001999.
- [45] Marôco, J. (2011). *Análise Estatística com o SPSS Statistics, 5a edição*. Pero Pinheiro.
- [46] McHugh, M. L. (2012). *Interrater reliability: the kappa statistic*. *Biochemia medica*, 22(3), 276-282.
- [47] Minhas, N., Gurav, Y. K., Sambhare, S., Potdar, V., Choudhary, M. L., Bhardwaj, S. D., & Abraham, P. (2023). *Cost-analysis of real time RT-PCR test performed for COVID-19 diagnosis at India's national reference laboratory during the early stages of pandemic mitigation*. *Plos one*, 18(1), e0277867.
- [48] Miot, H. A. (2016). *Análise de concordância em estudos clínicos e experimentais*. *Jornal vascular brasileiro*, 15(2), 89-92.
- [49] MONTOMORY, D.; PECKY, E. e VINING, G. (2001). *Introduction to linear regression analysis*. 3rd edicion. New York.
- [50] Nacle, D. P. (2004). *Existência de estimadores de máxima verossimilhança em modelos de regressão logística*.
- [51] Nelder, J. A., & Wedderburn, R. W. (1972). *Generalized linear models*. *Journal of the Royal Statistical Society Series A: Statistics in Society*, 135(3), 370-384.
- [52] Oh, S. M., Lee, J. S., Jo, H. J., Kim, D., Park, D., Hwang, Y. H., ... & Kim, N. J. (2022). *Clinical application of the Panbio™ COVID-19 Ag rapid test device and SSf-COVID19 kit for the detection of SARS-CoV-2 infection*. *BMC Research Notes*,

- 15(1), 357.
- [53] Olalekan, A., Iwalokun, B., Akinloye, O. M., Popoola, O., Samuel, T. A., & Akinloye, O. (2020). *COVID-19 rapid diagnostic test could contain transmission in low-and middle-income countries*. African Journal of Laboratory Medicine, 9(1), 1-8.
 - [54] Omonkhua, A. A., Faneye, A., Akinwande, K. S., Evaezi, O., Shehu, N. Y., Onayade, A., ... & COVID-19 RDT Validation in Nigeria (CORVAN) study group. (2024). *Performance evaluation of SARS-CoV-2 rapid diagnostic tests in Nigeria: A cross-sectional study*. PLOS Global Public Health, 4(7), e0003371.
 - [55] Pan, X., Chen, D., Xia, Y., Wu, X., Li, T., Ou, X., ... & Liu, J. (2020). *Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection*. The Lancet Infectious Diseases, 20(4), 410-411.
 - [56] Phelan, A. L., Katz, R., & Gostin, L. O. (2020). *The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance*. Jama, 323(8), 709-710.
 - [57] Polo, T. C. F., & Miot, H. A. (2020). *Aplicações da curva ROC em estudos clínicos e experimentais*. Jornal Vascular Brasileiro, 19, e20200186.
 - [58] Prati, R. C., Batista, G. E. A. P. A., & Monard, M. C. (2008). *Curvas ROC para avaliação de classificadores*. Revista IEEE América Latina, 6(2), 215-222.
 - [59] Rao, S. N., Manissero, D., Steele, V. R., & Pareja, J. (2020). *A narrative systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19*. Infectious diseases and therapy, 9, 573-586.
 - [60] Raupp, F. M., & Beuren, I. M. (2006). *Metodologia da pesquisa aplicável às ciências. Como elaborar trabalhos monográficos em contabilidade: teoria e prática*. São Paulo: Atlas, 76-97.
 - [61] Routsias, J. G., Mavrouli, M., Tsoplou, P., Dioikitopoulou, K., & Tsakris, A. (2021). *Diagnostic performance of rapid antigen tests (RATs) for SARS-CoV-2 and their efficacy in monitoring the infectiousness of COVID-19 patients*. Scientific reports, 11(1), 22863.
 - [62] Senaviratna, N. A. M. R., & Cooray, T. M. J. A. (2019). *Diagnosing multicollinearity of logistic regression model*. Asian Journal of Probability and Statistics, 5(2), 1-9.
 - [63] Serrano-Cumplido, A., Garcia, A. R., Segura-Fragoso, A., Olmo-Quintana, V., Pérez, R. M., Barquilla-García, A., & Morán-Bayón, A. (2021). *Aplicación del valor umbral del número de ciclos (Ct) de PCR en la COVID-19*. Medicina de Familia. SEMERGEN, 47(5), 337-341.
 - [64] Silva, R. M. F. L. *Tratado de Semiologia Médica. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014*. ISBN 978-85-277-2583-5.
 - [65] Silveira, D. T., & Córdova, F. P. (2009). *A pesquisa científica. Métodos de pesquisa*. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009. p. 33-44.

- [66] Siteo, N., Sambo, J., Nguenha, N., Chilaule, J., Chelene, I., Loquiha, O., ... & Jani, I. (2022). *Performance evaluation of the STANDARD Q COVID-19 and PanbioTM COVID-19 antigen tests in detecting SARS-CoV-2 during high transmission period in Mozambique*. *Diagnostics*, 12(2), 475.
- [67] Smith, C. J. (2012). *Diagnostic tests (2)–positive and negative predictive values*. *Phlebology*, 27(6), 305-306.
- [68] Souza, A. C. L. D., Lima, A. C. D., & Rodrigues, L. F. T. (2021). *Propriedades e limitações*
- [69] Tamene, E., Beyene, A., Atsbeha, H., & Shimelis, T. (2024). *The diagnostic performance evaluation of Panbio and STANDARD Q coronavirus disease 2019 antigen tests against real-time polymerase chain reaction in southern Ethiopia*. *Scientific reports*, 14(1), 4556.
- [70] Tan, C. Y., Zeng, K., Cui, L., Lin, R. T., & Chen, M. (2024). *Diagnostic performance of rapid antigen tests (RAT) for COVID-19 and factors associated with RAT-negative results among RT-PCR-positive individuals during Omicron BA. 2, BA. 5 and XBB. 1 predominance*. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 504.
- [71] Toft, C. J., Stocks, B. B., & Schaeffer, P. M. (2024). *Comparison of the analytical sensitivity of COVID-19 rapid antigen tests in Australia and Canada*. *Talanta*, 275, 126147.
- [72] Vach, W., & Gerke, O. (2023). *Gwet's AC1 is not a substitute for Cohen's kappa–A comparison of basic properties*. *MethodsX*, 10, 102212.
- [73] Weissleder, R., Lee, H., Ko, J., & Pittet, M. J. (2020). *COVID-19 diagnostics in context*. *Science translational medicine*, 12(546), eabc1931.
- [74] Wertenauer, C., Dressel, A., Wieland, E., Wertenauer, H. J., Braitmaier, H., Straub, A., ... & März, W. (2024). *Diagnostic performance of rapid antigen testing for SARS-CoV-2: The COVID-19 AntiGen (COVAG) extension study*. *Frontiers in Medicine*, 11, 1352633.
- [75] World Health Organization. (2020). *Antigen detection in the diagnosis of SARS CoV 2 infection using rapid immunoassays: Interim guidance (11 September 2020)*. Geneva: World Health Organization.
- [76] Yadav, G. K., Karki, P., Raut, A., Subedi, P., Aryal, S., Tamrakar, R., ... & Sharma, S. K. (2024). *Diagnostic evaluation of PanBio, and standard Q COVID-19 rapid antigen tests for the detection of SARS-CoV-2: a cross-sectional study from Nepal*. *IJS Global Health*, 7(2), e0438.
- [77] Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2021). *COVID-19 diagnosis—A review of current methods*. *Biosensors and Bioelectronics*, 172, 112752.
- [78] Zhao, Y., Pan, M., Shang, W., Qiao, J., Song, W., & Meng, X. (2024). *Progress of the Detection Methods for SARS-CoV-2*. *Clinical Laboratory*, 70(8).
- [79] Zhu, N. et al. (2020). *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China*,

2019, New England Journal of Medicine, 382(8), pp. 727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.

Apêndice

Tabela 5.1: Medidas de concordância dos resultados dos Ag-TDRs (Panbio e STANDARD Q) e o RT-PCR

Métrica	Panbio			STANDARD Q		
Métrica	Valor	EP	IC	Valor	EP	IC
Sensibilidade	0.584	0.018	0.548-0.619	0.45	0.026	0.399-0.502
Especificidade	0.981	0.004	0.971-0.987	0.976	0.008	0.952-0.989
PPV	0.949	0.01	0.924-0.966	0.954	0.016	0.909-0.979
NPV	0.794	0.01	0.773-0.814	0.617	0.021	0.574-0.658
Acurácia	0.83	0.08	0.36-0.846	0.701	0.017	0.338-0.734
Kappa de Cohen	0.611	0.01	0.608-0.613	0.415	0.003	0.408-0.422

Tabela 5.2: Tabela de Frequências das variáveis de estudo

Variável	Pambio		
	Fi	Fr(%)	Valores omissos(%)
Carga Viral	2011	100	58.20%
Carga viral alta	487	24.2	-
Carga viral baixa	144	7.2	-
Carga viral moderada	209	10.4	-
Duração de sintomas	2011	100	0
≥ 7 dias	419	20.8	-
<7 dias	1592	79.2	-
Número de sintomas (média = 3.203, DP = 2.829)	2011	100	0.000
CT (média = 21.082, DP = 10.34)	2011	100	58.20%
Presença de sintomas	2011	100	0.000
Sim	1345	66.9	-
Não	666	33.1	-
STANDARD Q			
Carga Viral	708	100	3.60%
Carga viral alta	549	77.5	-
Carga viral baixa	61	8.6	-
Carga viral moderada	72	10.2	-
Duração de sintomas	708	100	0.01%
≥ 7 dias	239	33.8	-
< 7 dias	463	65.4	-
Número de sintomas (média = 11.81, DP = 12.142)	708	100	0.000
CT (média = 11.81, DP = 12.142)	708	100	3.60%
Presença de sintomas	708	100	0.000
Sim	576	81.4	-
Não	132	18.6	-

Tabela 5.3: Teste de Multicolinearidade

	Variáveis	Tolerância	VIF
Panbio PM	Carga Viral	0.813	1.23
	Presença de sintomas	0.862	1.16
	Número de sintomas	0.876	1.142
	Ct	0.647	1.545
	Duração de sintomas	0.986	1.014
STANDARD Q	Carga Viral	0.775	1.291
	Presença de sintomas	0.864	1.157
	Número de sintomas	0.867	1.154
	Ct	0.607	1.648
	Duração de sintomas	0.951	1.051

Tabela 5.4: Teste de razão de Verossimilhança

Modelo	Critério de ajuste do modelo		Teste de razão de verossimilhança		
	AIC	BIC	Verossimilhança de log-2	X2	Sig.
Pambio					
Somente intercepto	1036.753	1041.389	1036.753		
Final	802.5069	834.9586	802.5069	246.25	0.000
STANDARD					
Somente intercepto	505.4313	509.3339	505.4313		
Final	316.3656	343.684	316.3656	201.07	0.000

Tabela 5.5: Pseudo R quadrado

	Pseudo R quadrado		
	Cox e Snell	Nagelkerke	Mc Fadden
Pambio	0.2761399	0.37175	0.2379755
STANDARD Q	0.4226807	0.5656214	0.3993906