

# Diagnóstico da COVID-19

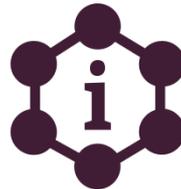
## Exames Laboratoriais no Brasil

Dr. Sérgio Cimerman *MD, PhD*

Dr. Alexandre Naime Barbosa *MD, PhD*

Relatório Técnico-Científico

24/Jul/2020 - Brasil



DRBARBOSA.ORG  
infectologia



- 1. Panorama Geral**
- 2. RT-PCR**
- 3. Testes Sorológicos**
- 4. Testes Rápidos**
- 5. Uso Racional dos Testes Sorológicos**
- 6. Discussão Final**



# Testes COVID Brasil 2020: Panorama Geral

---

**2.a. Detecção Direta do Material Genético do SARS-COV-2, ou de seus Metabólitos:**

**2.a.1. RT-PCR SARS-COV-2**

**2.a.2. - Detecção de Antígeno Viral**

**2.a.3 Outros Testes Diretos**

**2.b. Detecção Indireta de Anticorpos contra o SARS-COV-2 (Testes Sorológicos)**



# Testes COVID Brasil 2020: RT-PCR

---

Detectam a presença do material genético (RNA) do SARS-COV-2, pela transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) em amostras coletadas principalmente no trato respiratório superior (*swab* nasal e de orofaringe), podendo ser realizado em outros meios como lavado bronco-alveolar, entre outros.

Dentre os testes disponíveis, a RT-PCR COVID atualmente tem a melhor acurácia, e, portanto, é considerado como padrão-ouro na confirmação diagnóstica da COVID-19 pelas autoridades sanitárias nacionais, à exemplo do Ministério da Saúde do Brasil (MS-Brasil) e internacionais como o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) do governo dos Estados Unidos da América (EUA), bem como a Organização Mundial de Saúde (OMS) <sup>1,2,3</sup>.



# Testes COVID Brasil 2020: RT-PCR

---

No tocante à acurácia do RT-PCR COVID, se destaca a altíssima especificidade (virtualmente 100%), o que elimina na prática a chance de exames falso-positivos, e resultados de sensibilidade entre 71 a 98% em geral (taxa depende do dia da coleta em relação aos sintomas) o que se traduz em reduzida possibilidade de resultados falso-negativos <sup>4</sup>.

A sensibilidade máxima do RT-PCR COVID acontece na primeira semana da infecção, principalmente entre o 3º e 5º dia de doença com pico no 4º dia, se considerado o *swab* nasal/orofaríngeo, material mais comum na coleta de pacientes <sup>6</sup>.



# Testes COVID Brasil 2020: RT-PCR

---

As principais limitações do RT-PCR COVID incluem a variação de sensibilidade relacionada à qualidade da coleta da amostra, principalmente nos *swab* nasal/orofaríngeo, bem como relacionado ao dia de sintomatologia, que tem resultados inferiores somente após o 14<sup>o</sup> dia, fato de menor importância no contexto de investigação de caso suspeito, levando em consideração que as manifestações clínicas surgem principalmente até 10<sup>o</sup> dia <sup>1,4,6</sup>.



# Testes COVID Brasil 2020: Testes Sorológicos

---

A infecção pelo SARS-COV-2 desperta como em outras exposições virais, uma resposta imunológica que promove a produção de anticorpos (imunoglobulinas) de diversas classes, cuja função primária é auxiliar na neutralização e controle da agressão ao patógeno, e que pela sua detecção pode auxiliar no diagnóstico da doença.

Dessa forma, se utilizando técnicas sorológicas como a Imunocromatografia (ICG), Imunofluorescência (IFI), Imunoensaio-quimioluminescente (CLIA) ou Ensaio Imunoenzimático de Absorção (ELISA) é possível detectar anticorpos do tipo IgA, IgM e/ou IgG, e também antígenos virais, que podem indicar, à depender da característica clínica do paciente, exposição ao SARS-COV-2, porém com muito menor acurácia que o RT-PCR por três fatores a serem discutidos: janela sorológica (ou imunológica), reações não reagentes em indivíduos infectados (falso negativos) e testagem cruzada com outros patógenos ou doenças auto-imunes (falso positivos).



# Testes COVID Brasil 2020: Testes Sorológicos

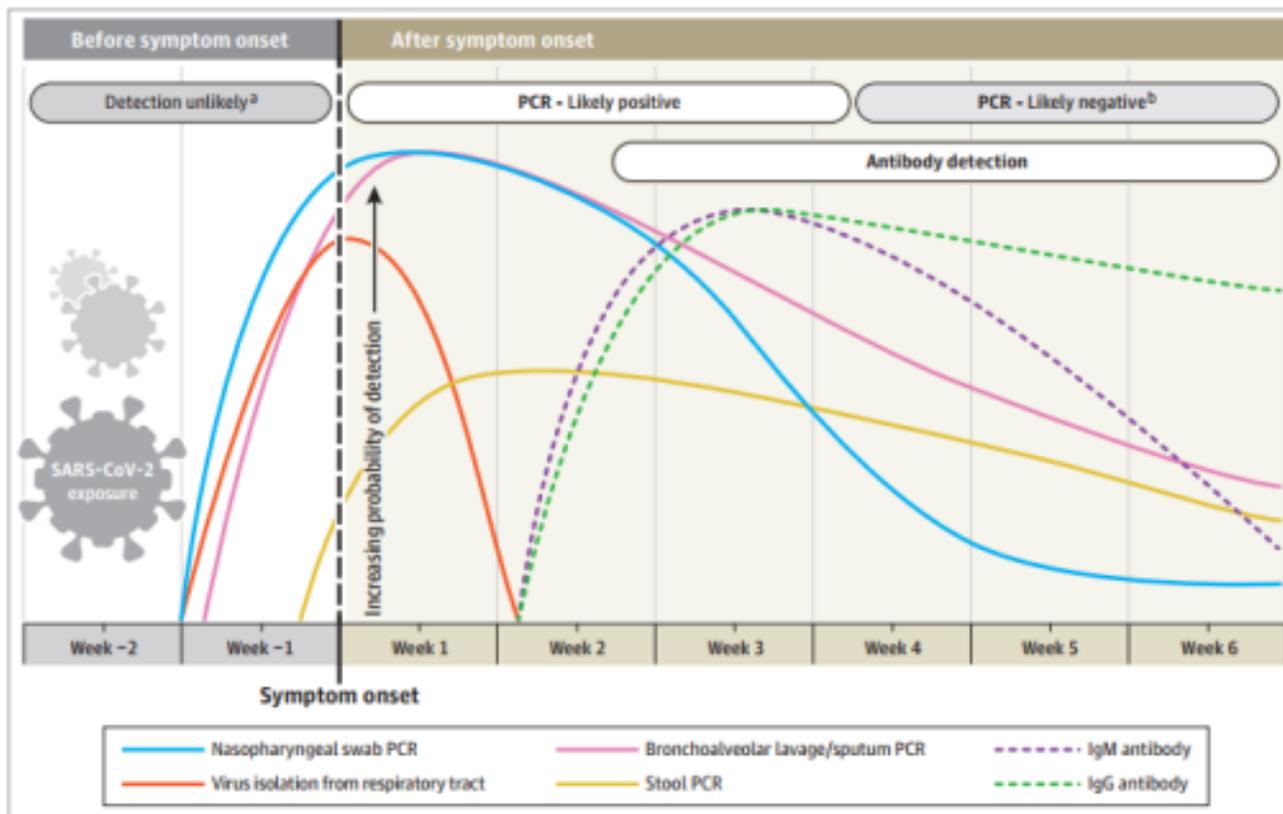


Figura 1. Positividade dos Testes para Diagnóstico da COVID-19 em relação ao início da manifestação dos sintomas <sup>(10)</sup>.



# Testes COVID Brasil 2020: Testes Sorológicos

---

Outra situação clínica muito frequente que dificulta o uso dos testes sorológicos para diagnóstico do SARS-COV-2 são os casos de pacientes idosos e imunocomprometidos, já que nessas situações a produção de anticorpos pode ser comprometida pela baixa função do sistema de defesa, sendo que essas populações são de alto risco para COVID-19 Grave ou Crítica <sup>1</sup>.

A maioria dos pacientes infectados por SARS-COV-2 irá ter alguma manifestação clínica até o 7<sup>o</sup> dia, período em que o RT-PCR tem performance máxima, enquanto os testes sorológicos tem baixa sensibilidade nos primeiros sete dias (apenas 19 a 38%), com altíssimo índice de falso-negativos que perdura com menor intensidade na segunda semana, e só vai atingir índices adequados na terceira semana, como ilustra a figura abaixo <sup>6</sup>.



# Testes COVID Brasil 2020: Testes Sorológicos

Diagnostic Test Sensitivity in the Days After Symptom Onset <sup>†</sup>			
	Days after Symptom Onset		
SARS-CoV-2 Test	1–7	8–14	15–39
Total Antibody	38%	90%	100%
IgM	29%	73%	94%
IgG	19%	54%	80%

Figura 2: Sensibilidade dos testes sorológicos na COVID-19, em relação ao início dos dias de sintomas <sup>6</sup>.



# Testes COVID Brasil 2020: Testes Sorológicos

---

Não obstante o altíssimo índice de os falso-negativos decorrentes da janela imunológica, segundo publicação oficial do CDC (EUA), até 50% dos resultados dos testes sorológicos positivos para COVID-19 podem estar errados, ou seja, exames falso-positivos por conta da reação cruzada com algumas situações clínicas ou mesmo falta de qualidade dos *kits*, o que inviabiliza a aplicação clínica dos testes sorológicos na prática médica em se tratando de casos suspeitos de COVID-19 <sup>11</sup>.

A explicação desse fenômeno alto índice de falso-positivos se dá por conta do baixo valor preditivo positivo dos testes sorológicos em torno de 49%, quando se leva em consideração uma prevalência média de COVID-19 em torno de 5% (índice de encontrado em média na cidade de São Paulo <sup>12</sup>), com taxas de sensibilidade de 90%, e especificidade de 95%, o que consta na maioria das bulas desses exames, como explica a publicação do CDC <sup>1, 11</sup>.



# Testes COVID Brasil 2020: Testes Sorológicos

---

Pela janela imunológica ser uma fragilidade intrínseca ao método sorológico, esse tipo de teste só tem lugar na COVID-19 em inquéritos epidemiológicos em larga escala, para estimar o percentual de pessoas que já tiveram contato prévio com o SARS-COV-2, na intenção do estabelecimento de políticas públicas, porque se consegue através de modelagem matemática corrigir os valores totais de falso-positivos e falso-negativos, o que obviamente é impossível em termos individuais <sup>1,3</sup>.

Portanto, levando em consideração a baixa acurácia dos testes imunológicos, decorrente da baixa sensibilidade e especificidade dos anticorpos utilizados atualmente, autoridades sanitárias nacionais e internacionais (MS-Brasil, CDC EUA, OMS) não recomendam o uso de exames sorológico no diagnóstico de casos suspeitos COVID-19, indicando nessa situação a realização do RT-PCR <sup>1,2,3</sup>.



# Testes COVID Brasil 2020: Testes Sorológicos

---

Cerca de 40 testes sorológicos para detecção de anticorpos no sangue, soro ou plasma em laboratório estão registrados pela ANVISA no Brasil usando a Imunocromatografia (ICG), Imunofluorescência (IFI), Imunoensaio-quimioluminescente (CLIA) ou Ensaio Imunoenzimático de Absorção (ELISA) (ver Tabela 1 – Apêndice).

Apesar de comercialmente disponíveis, a análise de desempenho dos testes sorológicos para COVID-19 realizada pelo MS-Brasil aponta as limitações de acurácia discutidas, visto que para a obtenção do registro bastaram apenas as informações de sensibilidade e especificidade fornecidas na bula pelo fabricante (ver Tabela 2 – Apêndice), que muitas vezes não levam em consideração os dias após os sintomas, e nem mesmo o comparativo de performance com o teste padrão-ouro (RT-PCR) <sup>1</sup>. Em face a isto se torna evidente e claro que não existe uma validação destes testes a nível mundial devido a pandemia que nos encontramos sendo um problema global de saúde pública.



# Testes COVID Brasil 2020: Testes Sorológicos

---

Apesar de não discriminar o momento em foram determinados os valores de sensibilidade e especificidade na maior parte dos casos, de forma geral a maioria das bulas aponta a necessidade de usar os testes sorológicos após o 7º dia de sintomas, para evitar a janela sorológica <sup>1</sup>.

A falta de estudos que façam a validação externa dos dados contidos em bula e fornecidos pelos fabricantes que conflitam com os achados de vida real publicados é um fator confunditório importante para os médicos, gestores de saúde e a população em geral, pois os dados desses registros quase nunca são publicados, e causam dúvida sobre a real veracidade da acurácia declarada, podendo levar a gastos excessivos com um teste impreciso, além de potencialmente causar um sério dano à saúde do paciente, por confirmar ou descartar indevidamente a COVID-19 <sup>3,11</sup>.



# Testes COVID Brasil 2020: Testes Sorológicos

---

Para sedimentar a importância da discussão sobre validação externa dos dados declarados em bula pelos fabricantes, segue abaixo na íntegra transcrição do documento oficial do MS-Brasil sobre o desempenho e registro dos testes sorológicos em nosso país <sup>1</sup>:

“Alguns conjuntos de reagentes para testes sorológicos foram autorizados pela ANVISA em caráter emergencial devido à gravidade da situação e à necessidade de ampliar a testagem da população, mas a validação desses reagentes pelos laboratórios é fundamental, uma vez que poucos trabalhos conseguiram ser publicados até o momento. As aprovações estão de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 348/2020, que define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico *in vitro*, e mudança pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo coronavírus.”



# Testes COVID Brasil 2020: Testes Rápidos

---

Dentro da categoria testes sorológicos, existe uma tecnologia de plataforma semi-automatizada de reagentes que em combinação com sangue, plasma ou soro que permitem rápida leitura (10 – 20 minutos), sendo a comercialização permitida para realização em laboratórios ou em farmácias/drogarias diretamente ao público, com cerca de 10 marcas registradas atualmente na ANVISA <sup>1</sup>.

Afora as questões intrínsecas de baixa acurácia já comentadas em relação aos testes sorológicos, se destaca como importante ponto limitante na categoria testes rápidos o fato da leitura da fita reagente ser de relativo grau de complexidade, e, portanto, necessitar de um profissional de saúde eficientemente treinado em todos os locais onde é realizado, incluindo as farmácias/drogarias.

Causa preocupação também a qualidade das orientações pré e pós testagem, em relação ao real significado de um exame com tamanha possibilidade de falso-positivo ou falso-negativo no contexto individual de cada paciente.



# Uso Racional Testes Sorológicos: Indicação

---

- a. Síndrome Gripal ou Síndrome Respiratória Aguda Grave, caracterizadas por tosse, espirros, dor de garganta, coriza, dificuldade respiratória, podendo apresentar febre (aferida ou relatada), com início dos sintomas há pelo menos 8 dias e teste de RT-PCR para Sars-Cov-2 negativo
- b. A critério do médico assistente, poderá ser realizada a pesquisa em pares de IgA/IgG ou IgM/IgG
- c. Caso o exame sorológico tenha sido realizado entre o 8º e o 14º dias de sintoma e o resultado tenha sido negativo, só caberá uma repetição após o 14º dia após o início dos sintomas.



# Uso Racional Testes Sorológicos: Contra-Indicação

---

1. Resultado de RT-PCR para Sars-Cov-2 positivo
2. Para *screening* de qualquer tipo, inclusive de retorno ao trabalho, pré-operatório ou controle de cura
3. Solicitação com menos de 8 dias do início dos sintomas
4. A pesquisa de IgA e IgM em conjunto
5. Testes Rápidos de farmácia

# **Proposta de DUT – Fenasaúde, Abramge, Unidas e Unimed**

# Proposta de DUT

---

## **SARS-CoV-2 (Coronavírus COVID-19) - PESQUISA DE ANTICORPOS IGA, IGG OU IGM – QUANTITATIVO**

1. Cobertura obrigatória para realização de teste sorológico quantitativo para Covid-19 desde que preenchidos os seguintes critérios, conforme solicitação do médico assistente:

a) Síndrome Gripal ou Síndrome Respiratória Aguda Grave, caracterizadas por tosse, espirros, dor de garganta, coriza, dificuldade respiratória, podendo apresentar febre (aferida ou relatada), com início dos sintomas há pelo menos 8 dias e teste de RT-PCR para Sars-Cov-2 negativo

b) A critério do médico assistente, poderá ser realizada a pesquisa em pares de IgA/IgG ou IgM/IgG

c) Caso o exame sorológico tenha sido realizado entre o 8º e o 14º dias de sintoma e o resultado tenha sido negativo, só caberá uma repetição após o 19º dia após o início dos sintomas

# Proposta de DUT

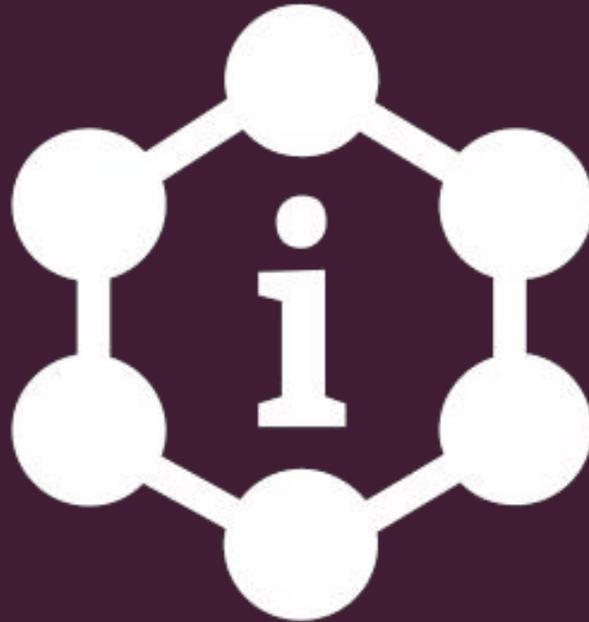
---

## **SARS-CoV-2 (Coronavírus COVID-19) - PESQUISA DE ANTICORPOS IGA, IGG OU IGM – QUANTITATIVO**

2. Será excluída de cobertura a realização de teste sorológico para Covid-19 nos seguintes casos:

- a) Resultado de RT-PCR para Sars-Cov-2 positivo
- b) Para screening de qualquer tipo, inclusive de retorno ao trabalho, pré-operatório ou controle de cura
- c) Solicitação com menos de 8 dias do início dos sintomas
- d) Pesquisa de IgA e IgM em conjunto
- e) Pesquisa de anticorpos totais (qualitativo ou quantitativo)
- f) Testes Rápidos (qualitativo ou quantitativo)

# Obrigado pela Atenção!



**DRBARBOSA.ORG**  
**infectologia**