



Sorologia para COVID-19

Infecção por SARS-CoV-2

COVID-19



Transmissão

Pessoa a pessoa através de secreções respiratórias; indiretamente através de superfícies contaminadas



Incubação

Intervalo de 2 a 14 dias (mediana - 5 dias)



Sintomas principais

Febre, sintomas respiratórios (tosse), dor abdominal, diarreia, vômito, dor de cabeça, mialgia



Apresentação clínica

Infecção assintomática ou doença sintomática variando de leve a crítico



Progressão clínica

Pode causar doença respiratória grave, especialmente em pacientes com +65 anos e com comorbidades

Diagnóstico da COVID-19

“Padrão ouro”



O **PCR-RT** é o teste mais comumente usado e é realizado com *swab* na¹:

- Nasofaringe
- Outras amostras do trato respiratório superior

O teste de **PCR-RT** é considerado **altamente específico** e o seu resultado positivo confirma a presença do vírus (**“gold standard”**)²

1) Sethuraman, N., Jeremiah, S. S. & Ryo, A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA (2020) doi:10.1001/jama.2020.8259.
2) Maria, L., Vieira, F., Li, E. E. & Iij, A. A. COVID-19 : laboratory diagnosis for clinicians . An updating article. 138, 259–266 (2020).

Diagnóstico da COVID-19

Limitações do teste de PCR-RT

Apesar da alta especificidade do **PCR-RT**, a sua **sensibilidade pode variar**¹

- Dependendo do dia da coleta do material em relação ao início dos sintomas¹

Sensibilidade máxima ocorre entre 8 a 14 dias do início dos sintomas¹

Sensibilidade do PCR-RT¹

	8-14 dias	15-39 dias
PCR-RT	54.0%	45.5%

1) Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis.* 2020.

Diagnóstico da COVID-19

Limitações do teste de PCR-RT

- Apesar da alta especificidade do **PCR-RT**, a sua **sensibilidade pode variar**¹
- Dependendo do dia da coleta do material em relação ao início dos sintomas¹
Sensibilidade máxima ocorre entre 8 a 14 dias do início dos sintomas¹
 - Variação das sequências virais de RNA^{2,3}
Diversidade genética e evolução rápida desse novo coronavírus foram observadas em diferentes estudos ^{2,3}
 - Dependendo dos aspectos pré analíticos

Técnica de coleta e transporte adequados

Essas variações podem levar a resultados falso-negativos com o PCR-RT ^{1,4}

- 1) Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis.* 2020.
- 2) Phan, T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect. Genet. Evol. J. Mol. Epidemiol. Evol. Genet. Infect. Dis.* 81, 104260 (2020).
- 3) Shen, Z. et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* (2020) doi:10.1093/cid/ciaa203.
- 4) Shen, Z. et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* (2020) doi:10.1093/cid/ciaa203.

Diagnóstico da COVID-19

Limitações do teste de PCR-RT

Apesar da alta especificidade do **PCR-RT**, ser **acesso ainda é limitado**

Escassez de reagentes e laboratórios que utilizam técnicas de biologia molecular




ESTADÃO Saúde ASSINE

Ministério entrega kit incompleto e Brasil só atinge 20% da capacidade de testes

Governo federal está entregando conjuntos sem um dos reagentes essenciais, de acordo com informações fornecidas por secretarias de Saúde de todas as regiões ao 'Estadão'; governo alega escassez global de insumo

Fabiana Cambricoli e Felipe Resk, O Estado de S.Paulo
13 de julho de 2020 | 05h00
Atualizado 13 de julho de 2020 | 12h42
Atualizado 13 de julho de 2020 | 12h42

<https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,ministerio-entrega-kit-incompleto-e-brasil-so-atinge-20-da-capacidade-de-testes,70003361971>

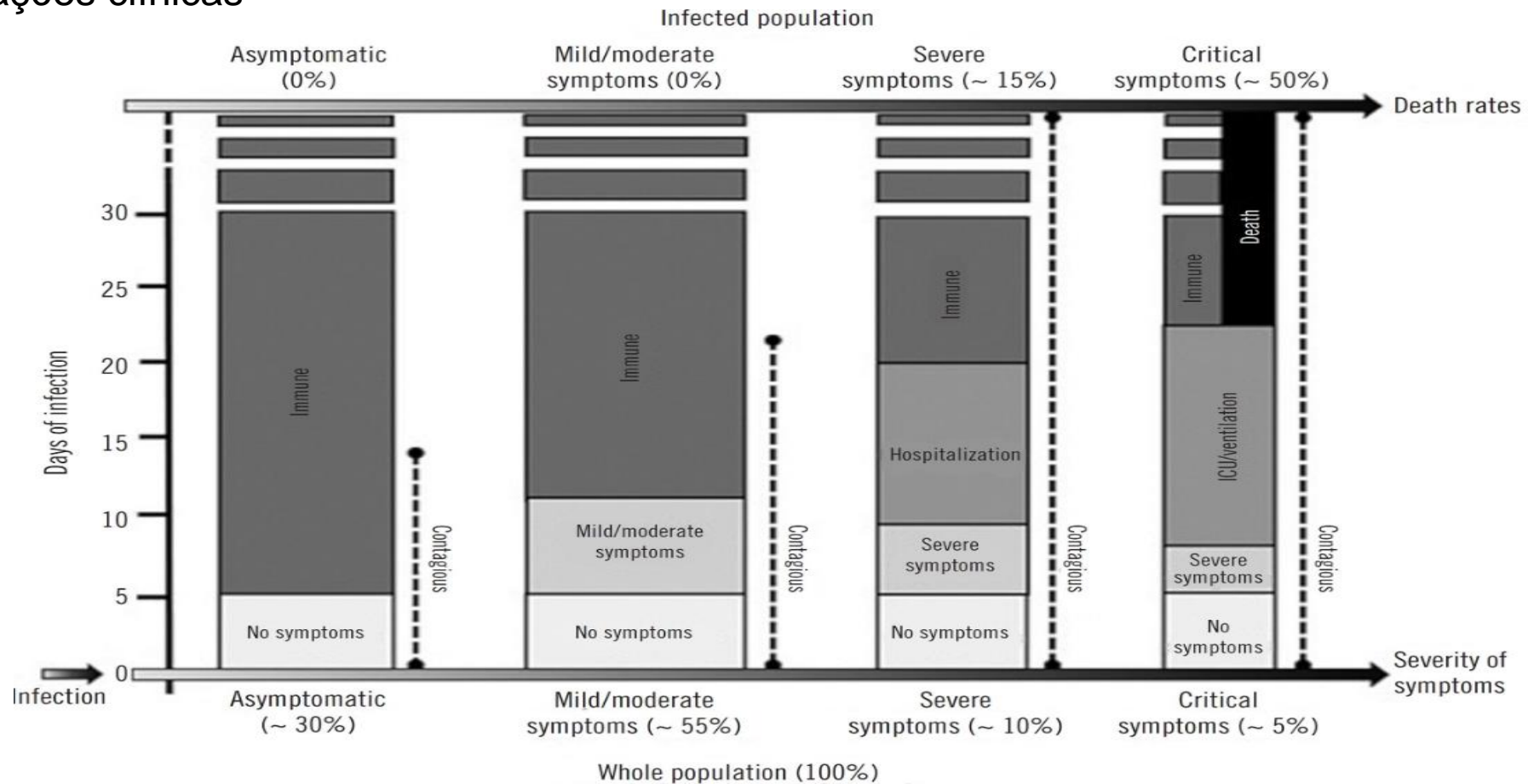


Necessidade médica não atendida

Diagnóstico da COVID-19

Necessidades médicas não atendidas

▶ Manifestações clínicas



1) Xavier, A. R. et al. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. *J. Bras. Patol. e Med. Lab.* 1–9 (2020) doi:10.5935/1676-2444.20200049.

Diagnóstico da COVID-19

Necessidade médica não atendida

▶ Pacientes sintomáticos

- ✓ Semelhança com sintomas de resfriado comum
- ✓ **Dispneia e febre alta** são sintomas que definem a principal diferença clínica entre COVID-19
- ✓ Semelhança com outras infecções respiratórias virais.

Diagnóstico da COVID-19

Necessidade médica não atendida

Manifestação clínica

	Grave a crítico	Leve a moderado
Febre	95%	72%
Tosse	68%	40%
Expectoração	53%	20%
Polipneia	11%	4%
Dispneia	42%	0%
Astenia	11%	24%
Perda de apetite	11%	12%
Náusea	11%	0%
Vômito	5%	0%
Rinorreia	5%	0%
Obstrução nasal	0%	4%
Secura da faringe e faringalgia	0%	16%
Dor muscular	0%	28%

Diagnóstico da COVID-19

Necessidade médica não atendida

▶ Pacientes assintomáticos

- ✓ Pacientes assintomáticos tem um grande potencial de transmitir o SARS-CoV-2¹
- ✓ Pacientes assintomáticos podem transmitir o vírus por períodos maiores que 14 dias¹

Sensibilidade do PCR-RT²

	8-14 dias	15-39 dias
PCR-RT	54.0%	45.5%

Pacientes com sintomatologia leve a moderado e assintomáticos podem ser diagnosticados com **resultados falso negativos** dependendo da data da realização teste.

1) Oran, D. P. & Topol, E. J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann. Intern. Med.* (2020) doi:10.7326/M20-3012

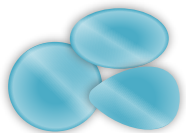
2) Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis.* 2020.

Diagnóstico da COVID-19

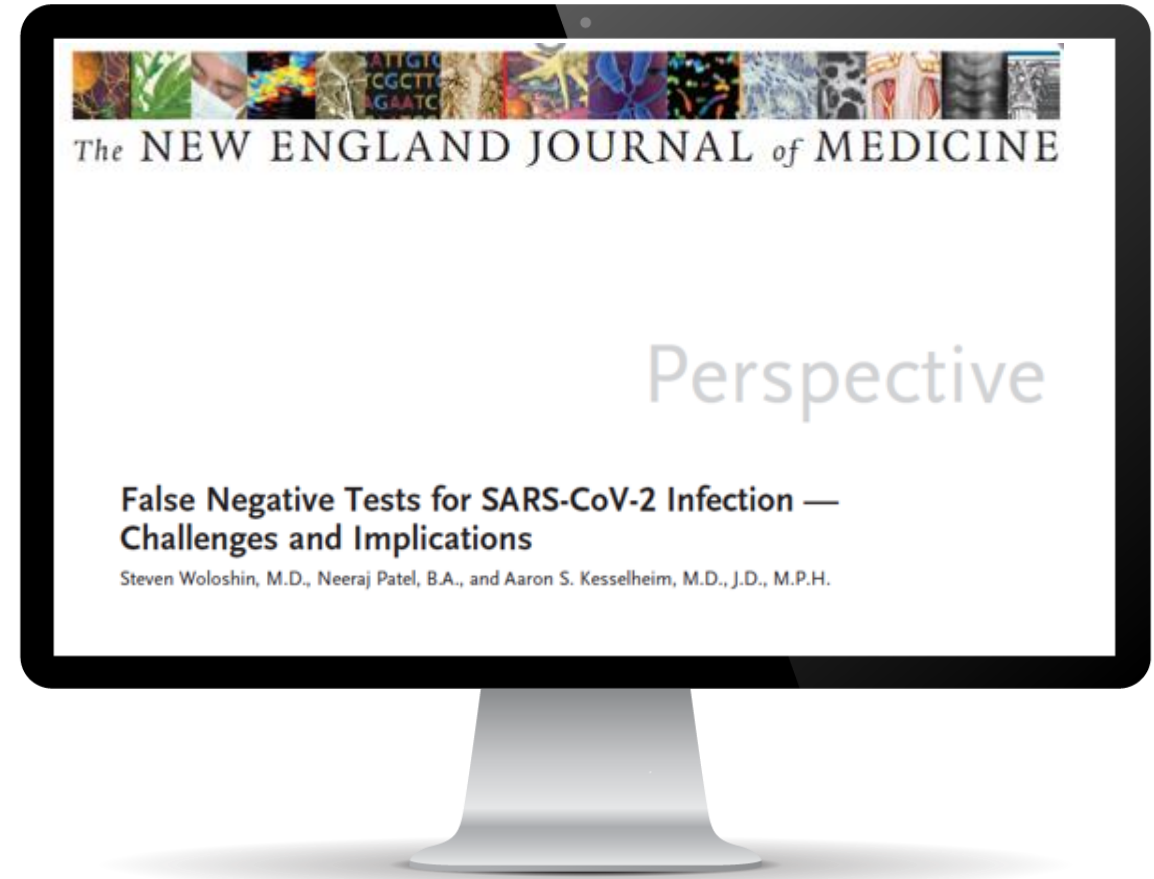
Necessidade médica não atendida



Pacientes com resultados falso negativos ou assintomáticos

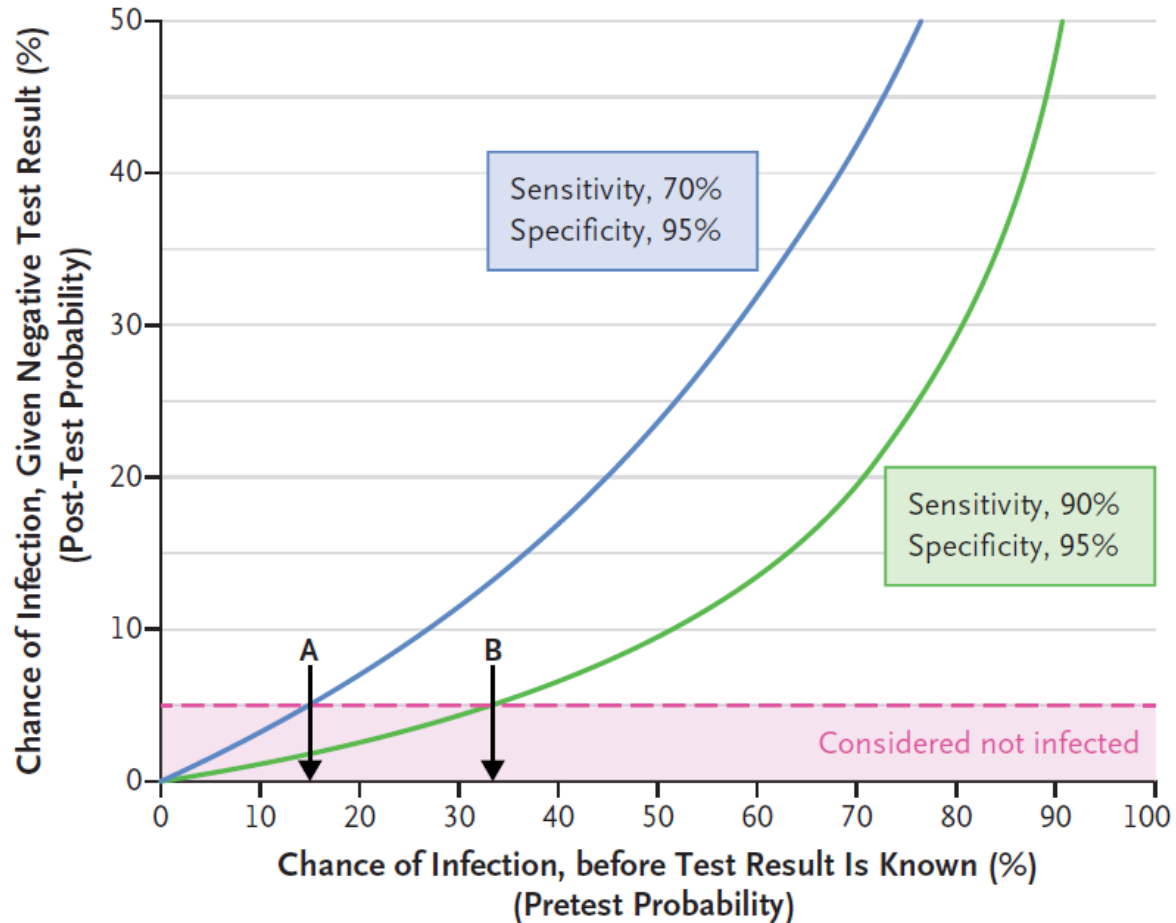


Transmissão do vírus



Diagnóstico da COVID-19

Necessidade médica não atendida



Sensibilidade do PCR-RT²

	8-14 dias	15-39 dias
PCR-RT	54.0%	45.5%

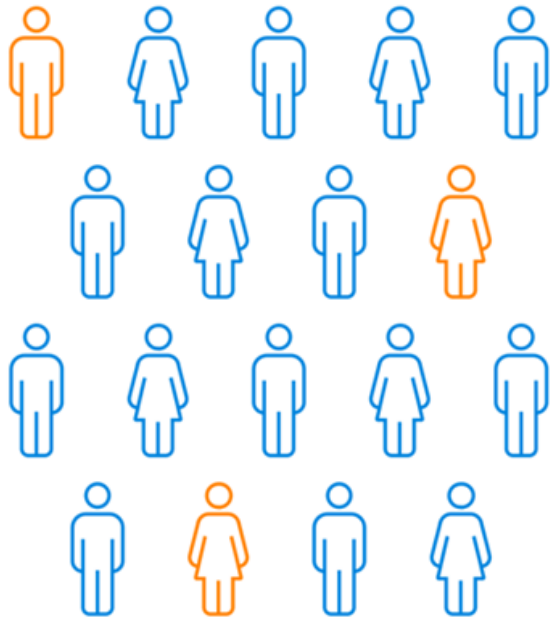
1) Woloshin, S., Patel, N. & Kesselheim, A. S. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMp2015897.

2) Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis.* 2020.

Diagnóstico da COVID-19

Necessidade médica não atendida

Situações em que o teste de **PCR-RT** está limitado a detectar pacientes com COVID-19:



1) Pacientes sintomáticos para Síndrome Gripal ou Síndrome Respiratória Aguda Grave com mais de 14 dias do início dos sintomas

2) Pacientes com contato prévio com doente infectado para COVID-19.

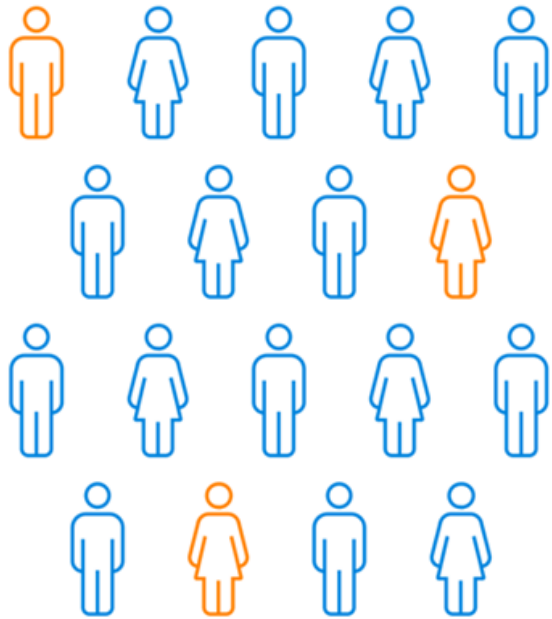
Possibilidade de **resultados falso-negativos** com PCR-RT devido a sua sensibilidade reduzir consideravelmente após 14 dias do início dos sintomas¹

1) Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. Clin Infect Dis. 2020.

Diagnóstico da COVID-19

Necessidade médica não atendida

Situações em que o teste de **PCR-RT** está limitado a detectar pacientes com COVID-19:



1) Pacientes sintomáticos para Síndrome Gripal ou Síndrome Respiratória Aguda Grave com mais de 7 dias do início dos sintomas

2) Pacientes com contato prévio com doente infectado para COVID-19

Possibilidade de **resultados falso-negativos**¹ o que possibilitaria que esses indivíduos não sejam isolados e transmitam o vírus para outras pessoas²

1) Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis*. 2020.

2) Woloshin, S., Patel, N. & Kesselheim, A. S. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMp2015897

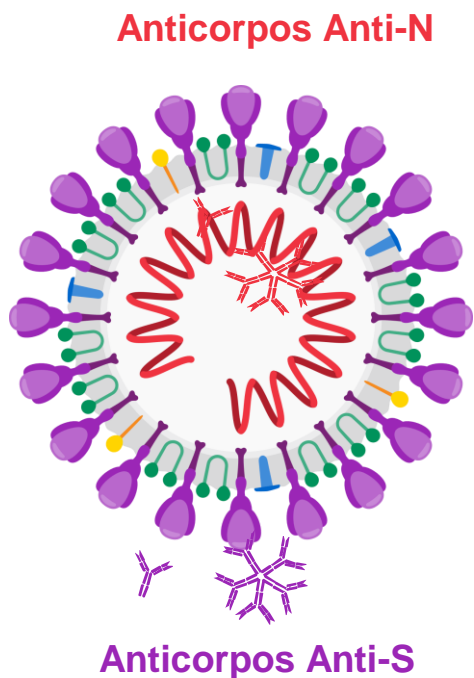


Testes sorológicos

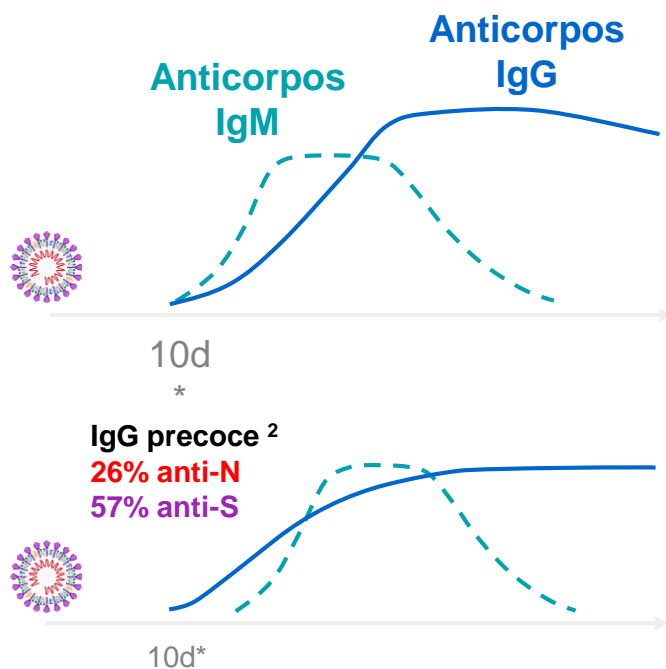
Anticorpos para COVID-19

IgM e IgG

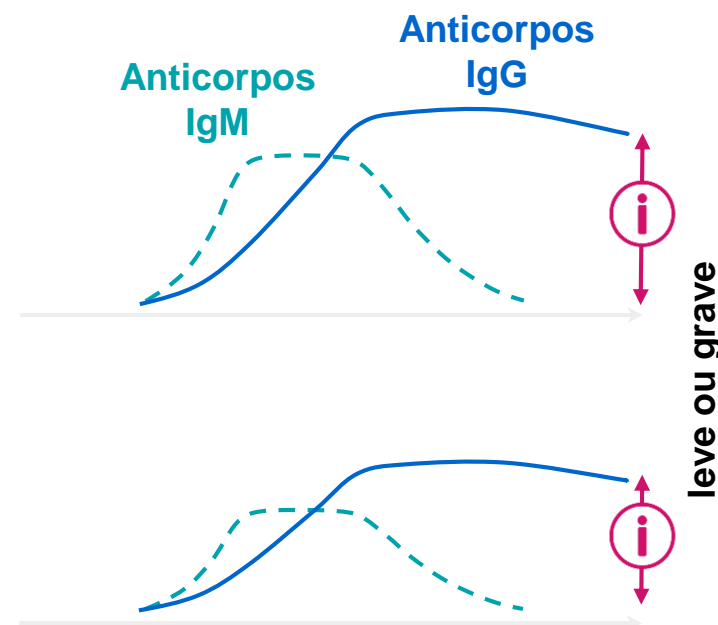
Os anticorpos são gerados contra as proteínas Spike (S) e o nucleocapsídeo (N)^{1,2}



IgM e IgG aparecem principalmente ao mesmo tempo, mas a IgG pode aumentar mais cedo que a IgM!^{2,3}



Os níveis de anticorpos **não estão diretamente correlacionados** com a gravidade clínica²⁻⁴



(1) Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, et al. medRxiv 2020.03.18.20038059;

(2) To KKW et al. (2020). Lancet Infect Dis 2020; DOI:10.1016/S1473-3099(20)30196-1

(3) Wu F et al. medRxiv 2020.03.30.20047365; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>; (4) Long et al. (2020). Nat Med. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>

Testes sorológicos

Códigos CBHPM

Código CBHPM	Procedimento	Valor
4.03.24.77-0	SARS-CoV 2 (Coronavírus COVID 19), pesquisa de anticorpos IgA, IgG ou IgM (cada par)	R\$ 573,60
4.03.24.78-8	SARS- CoV 2 (Coronavírus COVID 19), pesquisa de anticorpos IgA, IgG ou IgM isolada por classe de imunoglobulina	R\$ 298,42
4.03.24.79-6	SARS-CoV 2 (Coronavírus COVID 19), pesquisa de anticorpos totais	R\$ 298,42

Testes sorológicos

Acurácia

► Sensibilidade

Testes para SARS-CoV-2	8-14 dias	15-39 dias
PCR-RT	54.0%	45.5%

Qual a utilidade clínica após 7 dias do início dos sintomas?

1) Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis.* 2020.

Testes sorológicos

Qual a importância do diagnóstico após a primeira semana?

▶ Diagnóstico tardio (> 7 dias)

- Sintomas de resfriado comum¹
- Não são todos os pacientes que apresentam febre e dispnéia¹

▶ Contato com pacientes infectados

- Indivíduos assintomáticos podem transmitir o vírus por períodos maiores que 14 dias²

Resultados falso-negativos com PCR-RT³ possibilita que esses indivíduos não sejam isolados e infectem outros indivíduos⁴

1) Xavier, A. R. et al. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. *J. Bras. Patol. e Med. Lab.* 1–9 (2020) doi:10.5935/1676-2444.20200049.
2) Oran, D. P. & Topol, E. J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann. Intern. Med.* (2020) doi:10.7326/M20-3012
3) Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis.* 2020.
4) Woloshin, S., Patel, N. & Kesselheim, A. S. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMp2015897

Testes sorológicos

Qual a importância do diagnóstico após a primeira semana?

Auxílio no diagnóstico e manejo de condições ocasionadas pelo COVID-19

Evidências têm demonstrado mudança na conduta médica com o teste sorológico no diagnóstico e manejo de condições ocasionadas pelo COVID-19.¹

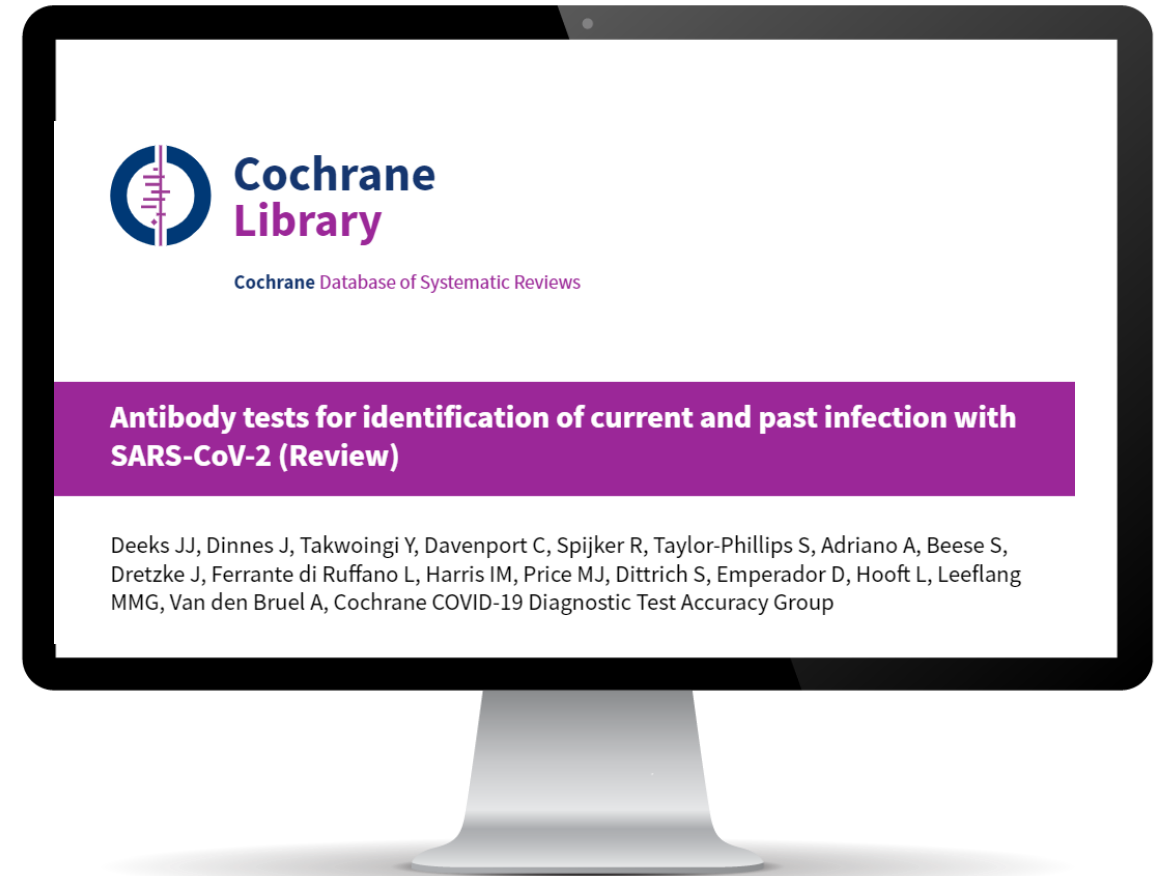
- A detecção dos anticorpos em pacientes que apresentavam embolia pulmonar e PCR-RT negativo, limitou a necessidade de investigações adicionais e reduziu o período de anticoagulação.
- A sorologia negativa também ajudou a descartar a COVID-19 como um agente para novas condições como hemofilia A e uma variedade de apresentações dermatológicas incomuns, ex: "Dedos de Covids".
- Diagnóstico diferencial de outras infecções do trato respiratório

1) Sweeney, N. et al. Clinical utility of targeted SARS-CoV-2 serology testing to aid the diagnosis and management of suspected missed, late or post-COVID-19 infection syndromes: results from a pilot service. medRxiv 2020.07.10.20150540 (2020) doi:10.1101/2020.07.10.20150540..

Testes sorológicos

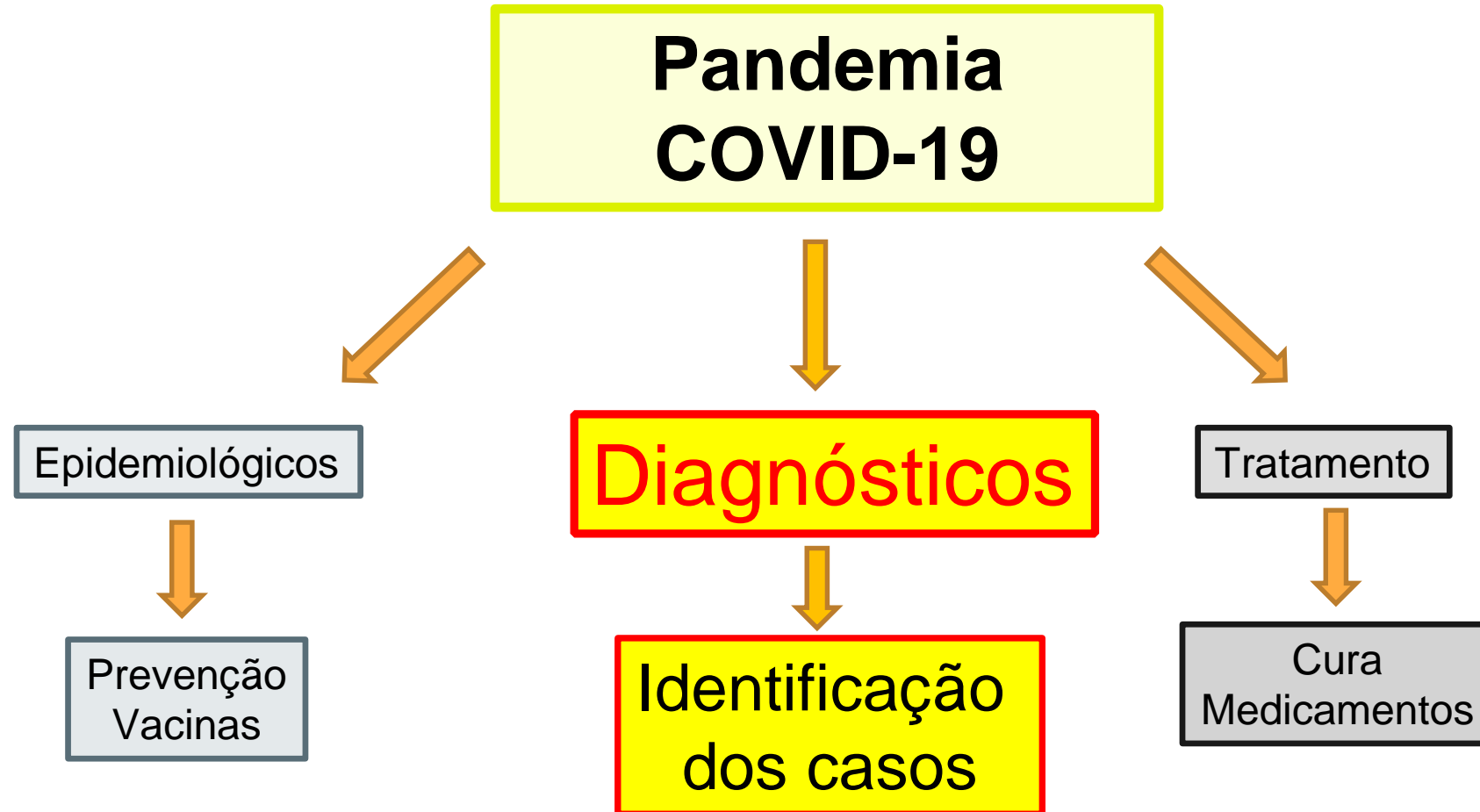
Recomendação do uso dos testes sorológicos

- ✓ **Concluem que os testes sorológicos podem complementar o diagnóstico da COVID-19 em pacientes com mais de 7 dias de sintomas que tiveram o resultado negativo para PCR-RT ou que não foram testados¹**



1) Deeks, J. J. et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane database Syst. Rev.* 6, CD013652 (2020).

Aspectos da Pandemia



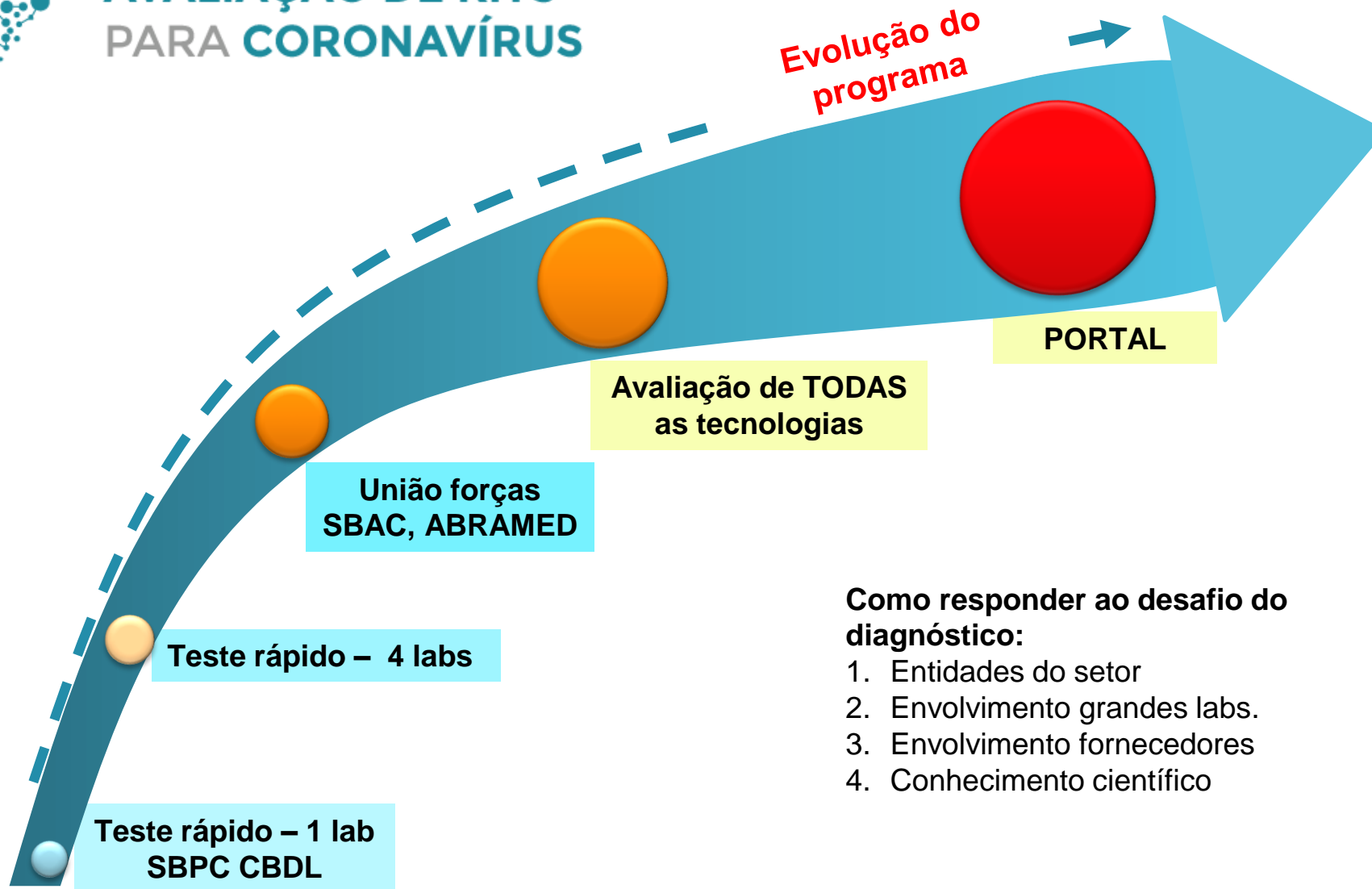


AMADEI
ÇÃO DE KITS PARA VIDA





PROGRAMA DE AVALIAÇÃO DE KITS PARA CORONAVÍRUS



Como responder ao desafio do diagnóstico:

1. Entidades do setor
2. Envolvimento grandes labs.
3. Envolvimento fornecedores
4. Conhecimento científico



PROGRAMA DE
AVALIAÇÃO DE KITS
PARA **CORONAVÍRUS**

Protocolo

Comum a **todos** participantes
Kits e Labs

Análise de **DESEMPENHO**

Sensibilidade
Especificidade
Valor preditivo Pos e Neg,
Razão de Verossimilhança Pos e Neg
Razão de Probabilidade Diagnostica

Análise de **REPRODUTIBILIDADE**

Intra ensaio
Inter ensaio



PROGRAMA DE
AVALIAÇÃO DE KITS
PARA **CORONAVÍRUS**

Números

- 12 laboratórios
 - Privados e Públicos
- 25 fornecedores
- Mais de 25 testes avaliados
- Mais de 6.500 amostras analisadas

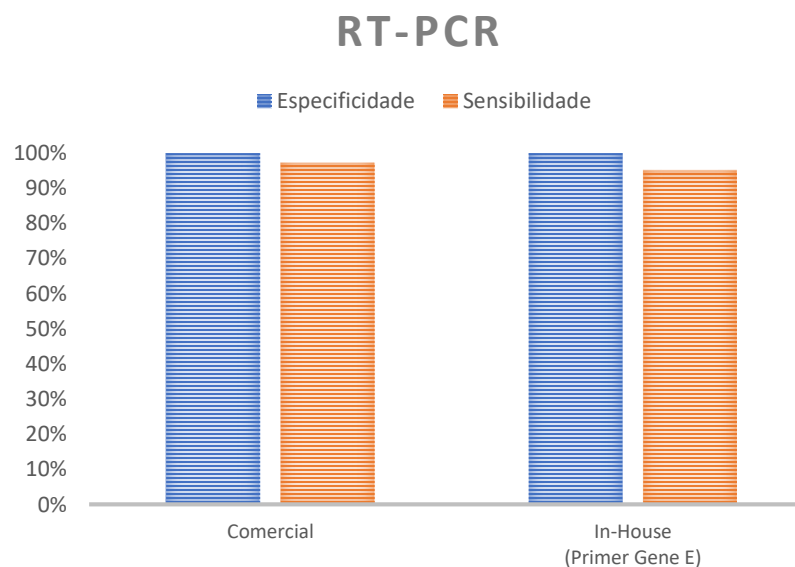
Até a data de 23/07/2020



PROGRAMA DE AVALIAÇÃO DE KITS PARA CORONAVÍRUS

Desempenho no programa

Anticorpo	Dias	Especificidade	Sensibilidade
IgA	1 a 7	87,5%	64,3%
	>10	89,8%	89,4%
	>15	90,0%	88,0%
	Todos	89,6%	70,3%
IgG	1 a 7	94,1%	100,0%
	>10	98,0%	87,7%
	7 a 14	99,7%	48,8%
	15 a 21	100,0%	81,9%
	>15	96,0%	87,5%
	>20	96,0%	90,3%
	>21	99,8%	92,7%
	Todos	97,5%	73,2%
IgM	7 a 14	95,6%	55,7%
	15 a 21	95,6%	77,5%
	>21	96,6%	82,9%
	Todos	94,2%	69,4%
IgG/ IgM	7 a 14	96,4%	79,4%
	15 a 21	96,4%	100,0%
	>21	96,4%	98,1%
	Todos	96,4%	90,3%





Diretriz de utilização



Nome da tecnologia: Pesquisa de anticorpos totais ou Imunoglobulina G (IgG) específica para COVID-19

Indicação de uso: Uso do teste sorológico de forma complementar ao PCR-RT no manejo dos pacientes com suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2

Objetivo

Aplicação dos testes sorológicos para COVID-19

Objetivo:

- Demonstrar a utilidade clínica do teste sorológico de forma complementar ao PCR-RT



Não será defendido:

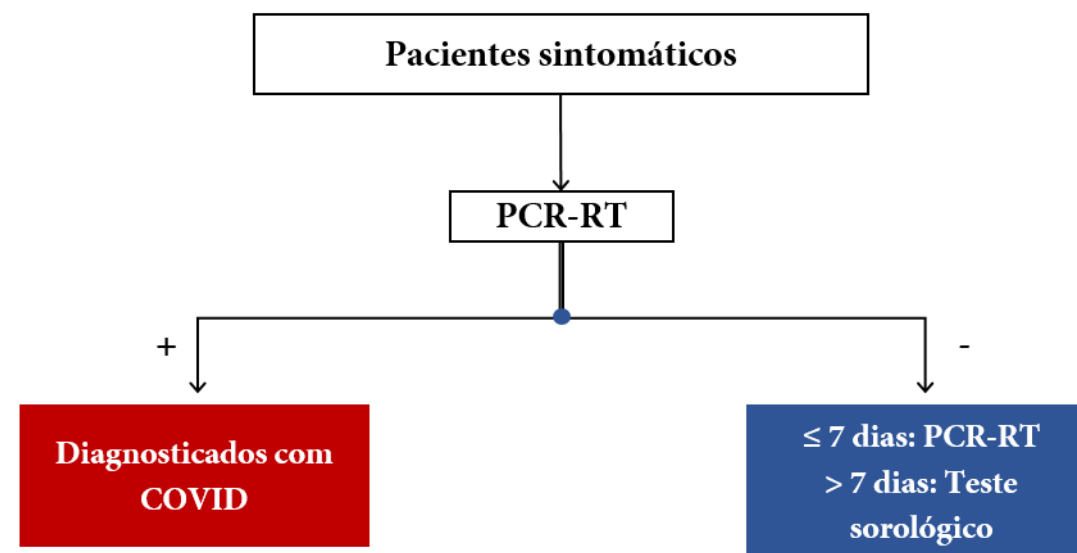
- Uso do teste para *screening*
- Uso do teste para diagnóstico da COVID-19 na fase aguda
- Uso do teste para estudos epidemiológicos
- Uso do teste após resultado positivo com PCR-RT



Diretriz de utilização 1

Recomendação de uso dos testes sorológicos

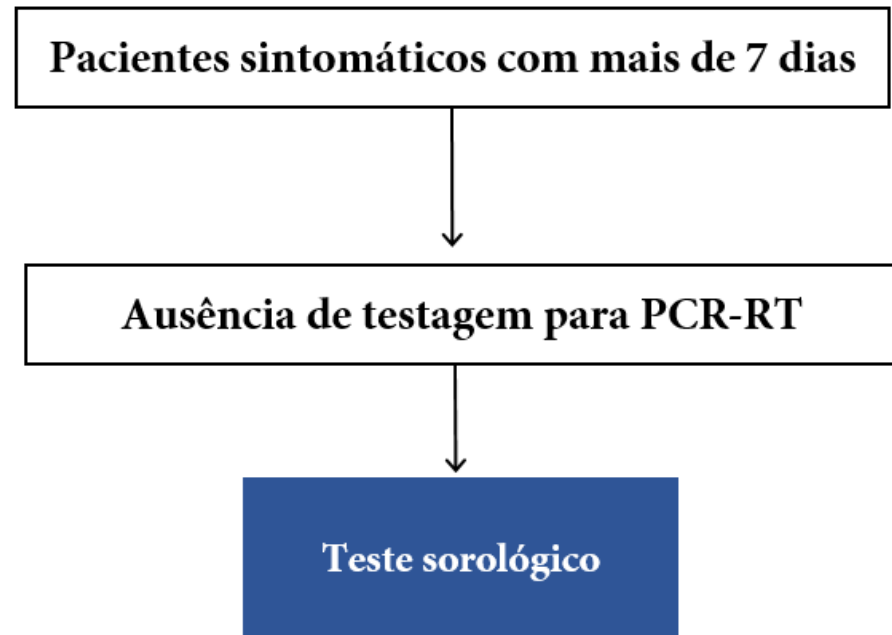
- ✓ Pacientes sintomáticos para Síndrome Gripal ou Síndrome Respiratória Aguda Grave com mais de 7 dias de sintomas
- ✓ Pacientes com pesquisa negativa de antígeno viral por PCR-RT



Diretriz de utilização 2

Recomendação de uso dos testes sorológicos

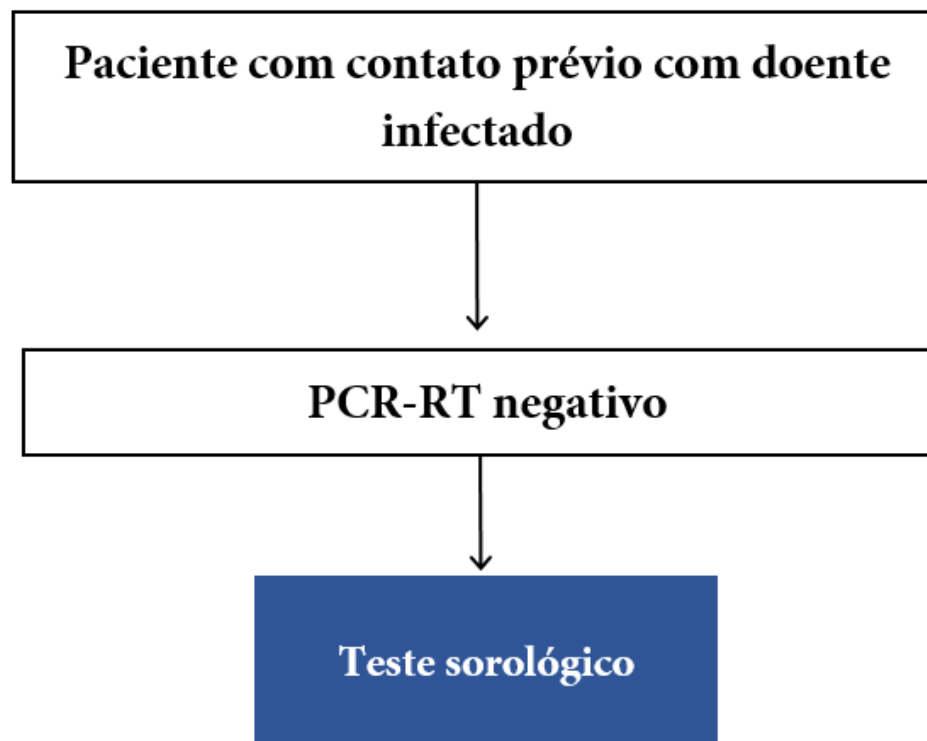
- ✓ **Pacientes sintomáticos para Síndrome Gripal ou Síndrome Respiratória Aguda Grave com mais de 7 dias**
- ✓ **Falta de disposição do PCR-RT**



Diretriz de utilização 3

Recomendação de uso dos testes sorológicos

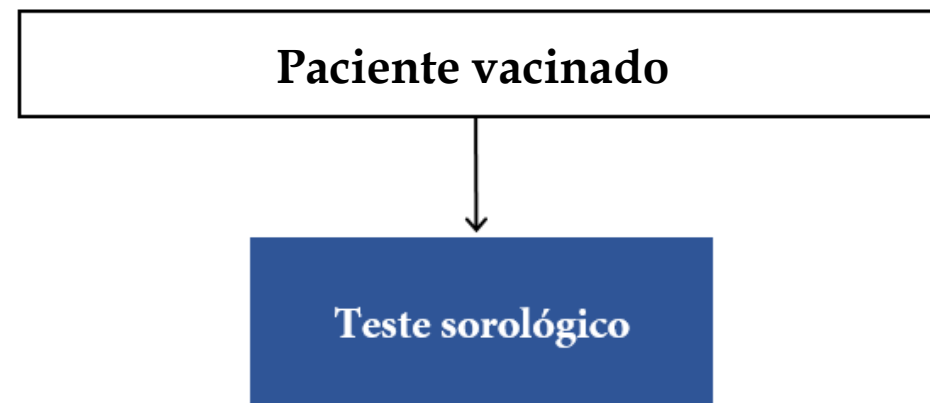
- ✓ **Paciente com contato prévio com doente infectado por SARS-CoV-2, conforme critérios estabelecido pelo Min. da Saúde**
- ✓ **Pesquisa de antígeno viral por PCR RT negativa.**



Diretriz de utilização 4

Recomendação de uso dos testes sorológicos

- ✓ **Paciente imunizados com vacina para SARS-CoV-2**



Considerações finais



- ✓ Os testes sorológicos apresentam utilidade clínica no diagnóstico e manejo dos pacientes com COVID-19 de forma complementar ao PCR-RT
- ✓ Pesquisa de anticorpos totais ou Imunoglobulina G (IgG) específica para COVID-19 são os teste de maior acurácia



Alvaro Pulchinelli, MD, PhD

diretorcientífico@sbpc.org.br

obrigado!

