

PROCESSO Nº: 33910.015141/2020-75

NOTA TÉCNICA Nº 16/2020/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO

Interessados:

GERÊNCIA GERAL DE REGULAÇÃO ASSISTENCIAL

DIRETORIA ADJUNTA DA DIPRO

1. ASSUNTO

Exposição de motivos para a atualização extraordinária da Resolução Normativa - RN nº 428, de 07 de novembro de 2017, que define o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde no que diz respeito aos testes sorológicos - Covid-19

2. CONTEXTO

Em alinhamento aos protocolos do Ministério da Saúde, a ANS promoveu, por meio da publicação da Resolução Normativa - RN nº 453, de 12 de março de 2020, a incorporação extraordinária do procedimento "SARS-CoV-2 (CORONAVÍRUS COVID-19) - PESQUISA POR RT-PCR (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)", teste laboratorial padrão ouro para o diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2. Este procedimento é de cobertura obrigatória em planos com segmentação ambulatorial e hospitalar com ou sem obstetrícia e plano referência, desde que atendida a sua diretriz de utilização, descrita no item 126, do Anexo II, da RN 428/2017, que estabelece o seguinte:

"SARS-CoV-2 (CORONAVÍRUS COVID-19) - PESQUISA POR RT-PCR

1. Cobertura obrigatória quando o paciente se enquadrar na definição de caso suspeito ou provável de doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) definido pelo Ministério da Saúde.

Observação: Uma vez que o conhecimento da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (Covid-19) ainda está em processo de consolidação, à medida em que novas evidências forem disponibilizadas, a tecnologia e sua diretriz poderão ser revistas a qualquer tempo."

Adicionalmente, outros testes utilizados no manejo do paciente grave com suspeita de COVID-19 também foram incluídos no Rol de cobertura obrigatória, por meio da RN 457, de 28/05/2020, a saber: I - Procalcitonina, dosagem; II - Pesquisa rápida para Influenza A e B, III - PCR em tempo real para Influenza A e B, IV - Pesquisa rápida para Vírus Sincicial Respiratório e V - PCR em tempo real para Vírus Sincicial Respiratório. Do mesmo modo, a Diretriz de Utilização - DUT do procedimento Dímero-D foi alterada. Estes testes estão vinculados a Diretriz de Utilização - DUT, descrita no Anexo II da referida resolução, que determina a cobertura obrigatória dos procedimentos para avaliação hospitalar, ou em unidades de emergência, de pacientes com pneumonia ou síndrome respiratória aguda grave, com quadro suspeito ou confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19).

No que diz respeito aos testes sorológicos para detecção da infecção pelo SARS-Cov2, apesar de ainda restarem incertezas sobre a sua acurácia e sobre a forma como devem ser utilizados em larga escala, por força da decisão judicial proferida nos autos da Ação Civil Pública nº 0810140-15.2020.4.05.8300, estes foram incluídos no Rol de cobertura obrigatória, conforme o disposto na RN 458, de 26/06/2020, por meio do item SARS-COV-2 (CORONAVÍRUS COVID-19) - PESQUISA DE ANTICORPOS IGA, IGG OU IGM (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO).

A ANS interpôs recurso à decisão judicial proferida nos autos da Ação Civil Pública nº 0810140-15.2020.4.05.8300. Após análise, o Tribunal Regional Federal da 5ª Região emitiu decisão suspendendo os efeitos da medida cautelar que determinou a inclusão dos testes sorológicos para COVID-19 no Rol. Em sequência, a Diretoria Colegiada da ANS, em sua 530ª reunião ordinária, realizada em 16 de julho de 2020, cujo extrato de ata encontra-se publicado no Diário Oficial da União de 17/07/2020, decidiu suspender os efeitos da RN nº 458/2020.

Sendo assim, a partir da data da publicação do extrato da ata de reunião em DOU, em 17/07/2020, foi suspensa a obrigatoriedade de cobertura ao exame SARS-COV-2 (CORONAVÍRUS COVID-19) - PESQUISA DE ANTICORPOS IGA, IGG OU IGM (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO), até nova deliberação da Diretoria Colegiada.

É importante deixar claro que os testes sorológicos para detecção de anticorpos relacionados ao novo Coronavírus já vinham sendo objeto de discussões internas da Agência Reguladora, a fim de se avaliar a possibilidade de sua inclusão no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde com cobertura obrigatória, contudo, ainda pairavam dúvidas técnicas sobre o tema.

No dia 10 de julho de 2020 a ANS promoveu Reunião dos membros da Câmara de Saúde Suplementar – CAMSS, sobre testes sorológicos para Covid-19 com o objetivo de dar continuidade à análise da incorporação dos testes diagnósticos para COVID-19, buscando a sua efetividade e a segurança os beneficiários. A íntegra da reunião está disponibilizada no canal da ANS no YouTube (@Ans reguladora).

Ademais, a ANS realizou no último dia 24 de julho, a "Audiência Pública - Debate acerca dos testes sorológicos que detectam a presença de anticorpos produzidos pelo organismo após exposição ao Coronavírus", com vistas a assegurar ampla participação social no debate sobre o tema, cujas contribuições também subsidiaram o processo decisório relativo à incorporação dos citados testes sorológicos.

Por fim, salientamos que a incorporação de novas na saúde suplementar tecnologias em saúde é regulamentada pela RN nº 439/2018, sendo a definição de regras para sua utilização definida pela ANS por meio dos sucessivos ciclos de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde (Fonte: ANS; Disponível em: <http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/Atualizacao-do-rol-de-procedimentos/como-e-atualizado-o-rol-de-procedimentos>).

3. SOBRE OS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA SARS-COV-2 (COVID-19)

De acordo com Nota Técnica do Ministério da Saúde sobre a acurácia dos testes diagnósticos para a COVID-19 ⁽⁸⁾, atualmente os testes diagnósticos disponíveis e que possuem registro na ANVISA apresentam as seguintes técnicas: imunofluorescência, imunocromatografia, enzimaímmunoensaio, quimioluminescência, RT PCR (*in house*) e RT PCR (comercial).

Os testes sorológicos são aqueles que objetivam detectar a presença de anticorpos produzidos pelo organismo após exposição ao vírus e podem ser realizados por meio das técnicas de imunofluorescência, imunocromatografia, enzimaímmunoensaio e quimioluminescência.

Já os testes que utilizam a metodologia RT PCR (*in house*) e RT PCR (comercial) possuem a finalidade de identificar a presença do material genético do vírus. Nestes dois tipos de teste são utilizadas amostras de esfregaço nasal ou orofaríngeo, escarro ou líquido de lavagem broncoalveolar.

O padrão-ouro para diagnóstico laboratorial da SARS-CoV-2 é a reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para amostras coletadas no trato respiratório superior ou inferior, que já se encontra incorporado no Rol de Procedimentos da ANS por meio da Resolução Normativa - RN nº 453/2020, de 12 de março de 2020, publicada, no DOU, em 13 de março de 2020.

Em consulta ao site da ANVISA ⁽⁹⁾, realizada em 04/08/2020, foram identificados 336 registros de testes sorológicos, sendo 234 imunocromatográficos 25 enzimaímmunoensaios, 18 quimioluminescências e 9 imunofluorescências. Em relação aos testes RT-PCR, foram identificados 50 registros relacionados à Covid-19.

O processo de registro de alguns desses testes foi possível em função da publicação da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC 348/2020 da ANVISA ⁽¹⁰⁾, que definiu 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. A referida RDC flexibilizou alguns critérios de exigência para concessão do registro de produtos para diagnóstico *in vitro* considerando a urgência de saúde nacional dentre outras disposições. Os registros que ocorreram no âmbito da referida RDC possuem caráter emergencial, excepcional e transitório sendo concedidos em menor grau de exigência do que o habitual.

Em decorrência dos registros e importações de vários testes para o apoio diagnóstico da COVID-19 no Brasil, a Anvisa em parceria com o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/Fiocruz instituiu um programa de monitoramento analítico com a finalidade de aferir, por meio de ensaios laboratoriais, o desempenho e acurácia dos produtos que estão sendo disponibilizados para consumo no país.

Segundo a Anvisa, as amostras dos produtos para o auxílio ao diagnóstico ou para o diagnóstico *in vitro* da Covid-19 comercializadas em território nacional estão sendo coletadas com o apoio dos entes de vigilância sanitária e enviadas ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS, que realiza a testagem para os parâmetros de sensibilidade e especificidade.

De acordo com o Painel Analítico disponibilizado para a sociedade foram analisados até o momento 130 amostras de teste rápido, 13 de ensaio imunoenzimático, 11 de ensaio de quimioluminescência, 2 de ensaio de ácido nucléico, 1 teste de ácido nucléico. Das amostras analisadas, 61,13% estão em conformidade. São declarados "não conforme" àqueles cujos resultados obtidos em testes laboratoriais indicam que o produto não possui desempenho de acordo com o informado pelo fornecedor. Daqueles que foram declarados "não conforme" 60 eram de amostras de testes rápidos e 3 de ensaio de quimioluminescência, logo, 46% dos testes rápidos e 27% dos ensaios de quimioluminescência analisados estavam em não conformidade.

O Painel Analítico de Monitoramento pós-mercado da qualidade de dispositivos para diagnóstico *in vitro* da COVID-19 - ANVISA pode ser acessado por meio do seguinte link: <https://app.powerbi.com/view?>

Há também a iniciativa conjunta da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC), Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML), Associação Brasileira de Medicina Diagnóstica (ABRAMED) e a Câmara Brasileira de Diagnóstico Laboratorial (CBDL), para promover a avaliação de kits de diagnóstico para SARS-CoV-2 disponíveis no mercado brasileiro. Informações sobre a iniciativa pode ser consultada em <https://testecovid19.org/sobre/>.

4. RECOMENDAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE E DA ANVISA

De acordo com informações disponíveis no site do Ministério da Saúde ⁽¹⁾, o diagnóstico da COVID-19 é realizado pelo profissional de saúde, que deve avaliar a presença dos seguintes critérios clínicos diagnósticos:

- Febre, que pode estar presente no momento do exame clínico ou referida pelo paciente (sensação febril) de ocorrência recente.
- Sintomas do trato respiratório (por exemplo, tosse, dispneia, coriza, dor de garganta)
- Outros sintomas consistentes incluindo, mialgias, distúrbios gastrointestinais (diarreia/náuseas/vômitos), perda ou diminuição do olfato (anosmia) ou perda ou diminuição do paladar (ageusia).

Em crianças, além dos itens anteriores, considera-se também a obstrução nasal, a desidratação e a falta de apetite (inapetência), na ausência de outro diagnóstico específico.

Em idosos, deve-se considerar também, critérios específicos de agravamento como: síncope (desmaio ou perda temporária de consciência), confusão mental, sonolência excessiva, irritabilidade e falta de apetite (inapetência).

O diagnóstico clínico da doença, também deve ser considerado em pacientes com doença grave do trato respiratório inferior sem causa clara, como é o caso de pacientes que se apresentem em Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Nesta síndrome o indivíduo apresenta-se em franca dispneia/desconforto respiratório/dificuldade para respirar com saturação de oxigênio (O₂) menor do que 95% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou rosto (cianose) ou queixa de pressão persistente no tórax.

Em crianças, a SRAG apresenta-se com os sinais e sintomas anteriores, devendo ser observados sinais característicos de esforço respiratório, tais como, os batimentos de asa de nariz, tiragem intercostal, e, por fim, alteração na coloração das extremidades que ficam azuladas (cianose).

Caso o paciente apresente os sintomas, o profissional de saúde poderá solicitar os seguintes exames laboratoriais:

- De biologia molecular (RT-PCR em tempo real) que diagnostica tanto a COVID-19, a Influenza ou a presença de Vírus Sincicial Respiratório (VSR);
- Imunológico que detecta, ou não, a presença de anticorpos em amostras coletadas a partir do oitavo dia de início dos sintomas.

Na publicação do Ministério da Saúde denominada ORIENTAÇÕES PARA MANEJO DE PACIENTES COM COVID-19 (12) ratifica-se que o teste RT -PCR permanece sendo o teste laboratorial de escolha para o diagnóstico de pacientes sintomáticos na fase aguda (entre o 3º e 7º dia da doença, preferencialmente), todavia os testes de detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 podem diagnosticar doença ativa ou progressa. Mesmo validados, é importante saber que tais testes apresentam limitações e a principal delas é que precisa ser realizado, de forma geral, a partir do 8º (oitavo) dia do início dos sintomas. É necessário que o caso suspeito ou contato de caso confirmado de COVID-19 espere esse tempo para que o sistema imunológico possa produzir anticorpos em quantidade suficiente para ser detectado pelo teste. (<https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/18/Covid19-Orientac--o--esManejoPacientes.pdf>) - Acesso em 22 de julho de 2020

No Boletim Epidemiológico número 08, de 9 de abril de 2020 ⁽¹³⁾, O Ministério da Saúde recomendou os testes sorológicos para indivíduos sintomáticos, trabalhadores da saúde ou segurança pública e pessoas que residam no mesmo domicílio, também sintomáticos, conforme texto descrito a seguir:

“A partir desse cenário, o Ministério da Saúde pretende disponibilizar gradualmente testes rápidos para detecção de anticorpos contra SARS-CoV-2 aos serviços de saúde, recomendando a sua realização, em pessoas sintomáticas, que se enquadrem em uma das seguintes categorias:

1. Trabalhadores de serviços de saúde em atividade;
2. Trabalhadores de serviços de segurança pública em atividade;
3. Pessoa com diagnóstico de Síndrome Gripal que resida no mesmo domicílio de um profissional de saúde ou segurança em atividade.”

Sobre os testes rápidos, a seguinte observação está descrita no site do Ministério da Saúde (<https://coronavirus.saude.gov.br/diagnostico-clinico-e-laboratorial>):

- O teste rápido SARSCoV-2 é utilizado para detecção anticorpos IgM e IgG contra o coronavírus tem por base a metodologia de cromatografia de fluxo lateral.
- As amostras humanas que podem ser utilizadas neste teste são:

I) Soro

II) Plasma

III) Sangue total (por coleta venosa ou punção digital)

O teste deve ser usado como uma ferramenta para auxílio no diagnóstico da doença por infecção por coronavírus (COVID 19), causada pelo SARS-CoV2. São testes qualitativos para triagem e auxílio diagnóstico. Resultados negativos não excluem a infecção por SARS-CoV2 e resultados positivos não podem ser usados como evidência absoluta de SARS-CoV2. O resultado do teste rápido deve ser interpretado por um médico com auxílio dos dados clínicos e outros exames laboratoriais confirmatórios.

No Boletim Epidemiológico 12 ⁽⁴⁾, edição especial sobre Vigilância Epidemiológica Laboratorial, publicado em 19 de abril de 2020, o Ministério da Saúde relata a nova estratégia de realização e distribuição dos testes sorológicos. Nesse momento, o Ministério da Saúde passa a recomendar que a população prioritária para realização desses testes seja ampliada para além dos profissionais de saúde e segurança pública, incluindo progressivamente na rotina de testagem, idosos, portadores de condições de risco para complicações da COVID-19 e a população economicamente ativa. Como condições clínicas de risco para desenvolvimento de complicações de COVID-19 define-se:

- Cardiopatias graves ou descompensados (insuficiência cardíaca, infartados, revascularizados, arritmias);
- Pneumopatias graves ou descompensados (asma moderada/grave, DPOC);
- Imunodepressão por qualquer causa;
- Doença renal crônica em estágio avançado (graus 3, 4 e 5);
- Diabetes mellitus, conforme juízo clínico; e
- Gestação de alto risco.

Ressalta-se que no mesmo documento o Ministério da Saúde afirma que a detecção do vírus SARS-CoV-2 por Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa com reação de amplificação em tempo real (RT-PCR em tempo real ou RT-qPCR) permanece sendo o teste laboratorial de escolha (padrão-ouro).

No Boletim Epidemiológico 14⁽¹⁵⁾, edição especial, publicado em 26 de abril de 2020, discorre-se sobre a interpretação dos testes para o diagnóstico da Covid-19. Não obstante, cabe mencionar o trecho do boletim sobre os testes sorológicos e a sua aplicação nas rotinas dos serviços de saúde:

“Na rotina dos serviços que receberam os testes sorológicos distribuídos pelo Ministério da Saúde, os testes devem ser aplicados de acordo com a bula do fabricante. Os mesmos vão apresentar melhores resultados quando aplicados em pessoas sintomáticas e nos grupos definidos no protocolo, trabalhadores de serviços de saúde e segurança, pois são os mais expostos e estão na linha de frente.”

Em publicação do Boletim Epidemiológico 16 ⁽⁶⁾, de 18 de maio de 2020, o Ministério da Saúde volta a declarar que os testes moleculares, que visam a detecção do RNA do SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório por RT-PCR em tempo real (reação em cadeia da polimerase em tempo real precedida de transcrição reversa - RT-qPCR), permanece sendo o teste laboratorial de escolha para o diagnóstico da COVID-19.

5. SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Ministério da Saúde

A Nota Técnica sobre Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19⁽⁸⁾, supracitada, cujo objetivo foi analisar a acurácia dos testes diagnósticos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) até 24 de abril de 2020, informa que até esta data estavam registrados no Brasil 64 testes diagnósticos. Desses, 15 são testes de diagnóstico baseados na detecção da sequência viral por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR), 38 são testes imunocromatográficos, 6 são baseados em reações antígeno-anticorpo detectáveis por meio de reações enzimáticas (teste imunoenzimático por ELISA), 2 são imunoenaios por quimioluminescência (CLIA) e 3 atuam por imunofluorescência (FIA) para a detecção e diferenciação de anticorpos IgA, IgG ou IgM contra o coronavírus (SARS-CoV-2).

De acordo com os fabricantes desses testes supracitados, a especificidade^[1] citada para os anticorpos do tipo IgM variou entre 94% a 98%, para IgG, variou entre 97% e 98%. A sensibilidade^[2] para os anticorpos IgM variou entre 85% e 90% e para IgG entre 95% e 100%. Logo, em relação à sensibilidade e à especificidade dos testes sorológicos, o documento revela que falso-negativos são uma possibilidade pois os testes possuem baixa sensibilidade, o que poderia interferir, principalmente, em casos de indivíduos assintomáticos.

Ainda no que se refere aos testes sorológicos, o documento explica que a IgM é uma imunoglobulina que está presente na fase mais inicial da doença, depois de 3 a 5 dias de início da doença. Na sequência, as titulações de IgM do SARS-CoV-2 diminuem e a potência de IgG do SARS-CoV-2 aumenta rapidamente. Adiciona que a titulação do anticorpo de IgG do SARS-CoV-2 durante a fase de recuperação pode aumentar 4 vezes ou mais em comparação com a fase aguda. Neste sentido, pondera que os testes sorológicos seriam uma opção se aplicados com a finalidade de verificar exposição prévia ao SARS-CoV-2 uma vez que na fase aguda, como mencionado

anteriormente, o teste padrão se baseia na detecção da sequência do material genético do vírus (testes RT-PCR). Assim, a janela de tempo ideal para uma melhor confiabilidade no resultado dos testes sorológicos seria em torno de 10 dias após o início dos sintomas.

Além disso, a referida Nota Técnica, baseada nos estudos de Patel et al e Xiao et al. (17,18), ressalta que os testes de anticorpos para SARS-CoV-2 podem facilitar (i) o rastreamento de contatos (assim como os testes baseados em RNA); (ii) a vigilância sorológica nos níveis local, regional, estadual e nacional; e (iii) a identificação de quem já teve contato com o vírus e, portanto, pode (se houver imunidade protetora) ser imune.

Em conclusão a NT do Ministério da Saúde afirma que *“as duas categorias de testes para SARS-CoV-2 podem ser úteis nesse surto, pois, eventualmente, a coleta de múltiplas amostras, regiões e em tempos diferentes durante a evolução da doença pode ser necessária para o diagnóstico da COVID-19”*.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS)

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) publicou em 8 de julho de 2020 as Diretrizes laboratoriais para a detecção e diagnóstico de Infecção por vírus COVID-19 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52458>) (19)

Segundo o documento, com relação aos métodos sorológicos, pode-se afirmar até o momento que:

- Métodos sorológicos são aqueles que detectam os anticorpos (IgM, IgG ou IgA) gerados como parte da resposta imune do indivíduo contra o vírus COVID-19;
- Como os anticorpos (IgM / IgG) contra o vírus são detectáveis apenas por volta do 7º dia desde o início dos sintomas (em aproximadamente 50% dos casos) um resultado sorológico negativo durante os primeiros 7 dias de doença não podem ser utilizados como critério para descartar um caso;
- A sensibilidade na detecção de anticorpos totais aumenta a partir da segunda semana após o início dos sintomas; e no dia 14, mais de 90% dos pacientes já desenvolveram anticorpos (detectáveis por ELISA);
- A detecção de anticorpos indica apenas que houve contato anterior com o vírus, mas não permite definir o momento em que o contato ocorreu. Por exemplo, um paciente que teve contato prévio com o vírus (não necessariamente doente), mas posteriormente é infectado com outro patógeno circulante (gripe ou outro agente etiológico), que também gera sintomas respiratórios, pode ter o teste positivo para anticorpos COVID-19, levando a um diagnóstico incorreto; Por esse motivo, o uso isolado da sorologia para confirmar um caso de COVID-19 deve ser cuidadosamente avaliado;
- É importante destacar que a presença de anticorpos não indica necessariamente uma proteção. A única maneira de inferir a capacidade de neutralização dos anticorpos será através de um teste de neutralização por redução de placa (PRNT); mesmo assim, a duração desses anticorpos ao longo do tempo e sua capacidade de proteção não estão totalmente esclarecidas;
- Muitos produtos para a detecção de anticorpos (IgM e / ou IgG) induzidos por Infecção pelo vírus COVID-19, estão sendo comercializados, incluindo testes rápidos. Qualquer teste desse tipo deve ser validado e seu desempenho em termos de especificidade e sensibilidade deve ser analisado. Atualmente, a pedido da OMS, estão sendo realizados processos de avaliação e validação para alguns desses testes. Embora tenham sido gerados dados preliminares de validação do ELISA e testes rápidos, os resultados são baseados em conjuntos de dados limitados e nem todos foram feitos com painéis de amostra bem caracterizada por pacientes com COVID-19;
- Com relação aos testes rápidos (imunocromatografia, detecção de ouro coloidal ou outros), até o momento não há testes desse tipo que foram formalmente validados. Além de todas as limitações descritas anteriormente para testes sorológicos, os testes rápidos geralmente apresentam menor sensibilidade;
- Com base nos dados atuais, a OPAS / OMS não recomenda o uso de testes rápidos de detecção de anticorpos para atendimento ao paciente ou diagnóstico de COVID-19.

Iniciativa Oxford Brasil (NATS-HSL)

A Iniciativa Oxford Brasil, por meio do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (20), elaborou uma síntese de evidências relacionadas a acurácia dos testes diagnósticos para detecção de Covid-19, publicada em 8 de maio de 2020. Os estudos selecionados avaliaram os testes relacionados à diagnóstico de Covid-19. Para esta nota, extraímos as informações específicas da análise dos testes sorológicos, a saber:

- Local de realização e técnicas: Os testes foram realizados em laboratório ou no próprio local do atendimento, como point of care, empregando técnicas como ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), CLIA (chemiluminescence immunoassay), GICA (colloidal gold-immunochromatographic) ou MCLIA (magnetic chemiluminescence enzyme immunoassay) para detecção de anticorpos IgM, IgG, IgA, isoladamente ou em combinação.
- Acurácia diagnóstica[3]: A acurácia diagnóstica dos testes foi avaliada frente aos resultados do RT-PCR ou em relação a critérios diagnósticos, como os propostos pela OMS. Os resultados mostram, de maneira geral, que a sensibilidade dos testes para detecção de anticorpos por diferentes técnicas variou entre 81,5% e 88,6%, e a especificidade variou entre 90,6% e 100%. Entretanto, quando os testes foram aplicados nos primeiros dias após a infecção, a sensibilidade observada variou entre 18,4% e 46,7%.
- Limitações: A maior limitação encontrada se refere à grande variabilidade do período decorrido entre o início dos sintomas e a realização do teste. Como consequência,

observou-se resultados falso negativos quando os testes são aplicados em uma fase inicial da infecção.

Em conclusão, a Iniciativa indica que a sensibilidade dos testes nestes estudos deve ser interpretada com cuidado uma vez que a depender da data entre o início dos sintomas e a coleta do material a sensibilidade dos testes varia. Tal situação decorre do tempo necessário para que sejam produzidas cada um dos tipos de imunoglobulinas avaliadas. No que diz respeito à especificidade dos testes, os resultados expressam a baixa probabilidade de resultados falsos positivos não podendo se descartar, entretanto, a possibilidade de reatividade cruzada com outros coronavírus, como o SARS-CoV.

Revisão sistemática - Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2

A colaboração Cochrane publicou revisão sistemática ⁽²¹⁾ das evidências disponíveis sobre os testes sorológicos em 25 de junho de 2020. O objetivo foi avaliar a acurácia dos testes sorológicos.

Foram incluídos 54 estudos que compreenderam 15.976 amostras, das quais 8.256 eram casos confirmados de COVID-19. A maioria dos estudos avaliou os anticorpos IgG, IgM isoladamente ou IgG/IgM em conjunto. A versão atualmente disponibilizada no site da Cochrane Library (acessada em 27 de julho de 2020) incluiu estudos publicados até o dia 27 de abril de 2020. Conforme os autores, a qualidade da evidência é limitada, tendo sido identificado alto risco de viés em relação a seleção dos participantes em 48 estudos (89%), além disso, os estudos identificados abrangiam menos da metade dos testes comercializados.

A sensibilidade dos testes esteve fortemente relacionada ao tempo decorrido entre o início dos sintomas e sua realização. A capacidade dos testes em detectar a ocorrência da infecção prévia por SARS - CoV - 2 é muito baixa na primeira semana, e apenas na terceira semana apresenta valores maiores que 90% (figura 1). Poucos estudos avaliaram o uso dos testes após 35 dias do início dos sintomas, comprometendo a análise da acurácia nesse grupo. Cabe ressaltar que na maioria dos casos, essas estimativas são baseadas em pacientes que foram hospitalizados com COVID - 19 e permanecem no hospital no momento da amostragem e, portanto, apresentam doença mais grave e provavelmente respostas mais altas aos anticorpos.

Houve a variação na sensibilidade entre os métodos dos testes, contudo há limitações nessas evidências, principalmente a ausência de estudos para alguns testes específicos. Considerando as limitações na abrangência dos estudos, no que tange as análises de IgG, os métodos realizados em laboratório apresentaram resultados melhores do que os testes rápidos (point of care). Os métodos Chemiluminescence imunoassays- CLIA foram mais sensíveis (94,6%) do que o ELISA (85,8) e estudos baseados em Colloidal Gold immunochromatographic-CGIA (87,3%), com diferenças estatisticamente significativas entre os métodos. A maioria dos testes rápidos comercializados não foi avaliada.

Em suma, a revisão sistemática indica que a atual base de evidências para os testes de anticorpos é limitada, principalmente por causa de um pequeno número de estudos para cada teste, poucos dados disponíveis fora do ambiente hospitalar e alto risco de viés nos estudos. A sensibilidade dos testes de anticorpos é muito baixa no início da doença para uso como teste primário de diagnóstico, mas eles podem ter valor para o diagnóstico tardio, na identificação de infecções prévias, contudo não há estudos suficientes para avaliar sua acurácia nos casos acima de 35 dias do início dos sintomas.

Figura 1- Resultados de acurácia dos testes sorológicos descritos em Deeks et al. (2020)⁽²¹⁾.

Anticorpos	até 7 dias	8-14	15-21	22-35	Valor de p
IgG	29,7% (22,1 - 38,6)	66,5% (57,9 - 74,2)	88,2% (83,5 - 91,8)	80,3% (72,4 - 86,4)	P < 0,00005
IgM	23,2% (14,9 - 34,2)	58,4% (45,5 - 70,3)	75,4% (64,3 - 83,8)	68,1% (55,0 - 78,9)	P < 0,00005
IgG/IgM	30,1% (21,4 - 40,7)	72,2% (63,5 - 79,5)	91,4% (87,0 - 94,4)	96,0% (90,6 - 98,3)	P < 0,00005

Programa de avaliação de kits de diagnóstico para SARS-CoV-2

Em iniciativa chamada Programa de Avaliação de Kits de Diagnóstico para SARS-CoV-2 ⁽²²⁾, a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas(SBAC), a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial(SBPC/ML), a Associação Brasileira de Medicina Diagnóstica(ABRAMED) e a Câmara Brasileira de Diagnóstico Laboratorial(CBDL), estão avaliando kits de diagnóstico para SARS-CoV-2 disponíveis no mercado brasileiro (com registro na ANVISA), em laboratórios com atendimento hospitalar.

A análise dos dados disponíveis no portal da iniciativa, indica que, de acordo com a técnica, o fabricante e o tempo de realização, os dados de sensibilidade e especificidade podem variar significativamente. No caso dos testes imunocromatográficos observou-se uma variação da

sensibilidade para IgM e IgG de 32,4% a 100%, e para a especificidade a variação foi menor, de 90% a 100%. Esses dados demonstram que alguns desses testes apresentam uma sensibilidade muito baixa, o que pode interferir na confiabilidade dos resultados, podendo apresentar resultados falso negativos.

Grupo Força Colaborativa COVID-19 - Consenso de especialistas

O consenso de especialistas do Grupo Força Colaborativa COVID-19 Brasil também traz esclarecimentos quanto aos testes diagnósticos em seu documento *Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19*⁽²³⁾. O grupo conta com a participação de membros das seguintes instituições: Associação Brasileira de Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar (ABIH), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), Instituto de Medicina Tropical - IMT USP, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED) e Sociedade Brasileira de Nefrologia.

Com relação aos testes diagnósticos, o consenso de especialistas afirma que:

- Para se definir um diagnóstico de COVID-19 é preciso estar pautado nas informações clínico-epidemiológicas + exames RT-PCR e/ou sorologia quando disponíveis e validadas + tomografia computadorizada, os quais precisam ser cuidadosamente ponderados a fim de se fechar diagnóstico;
- A interpretação apropriada de testes diagnósticos necessita do conhecimento do início dos sintomas, bem como das condições pré-analíticas do teste, metodologia utilizada e momento da coleta em relação ao início dos sintomas. Se as condições pré-analíticas forem as ideais, bem como o momento de realização do teste, RT-PCR é considerado o método padrão ouro.
- O teste RT-PCR apresenta uma sensibilidade em torno de 63%, quando colhido em swab nasal/orofaríngea. Portanto, RT-PCR negativo não afasta o diagnóstico de COVID-19. A critério clínico, considerar repeti-lo e/ou realizar teste sorológico, este a partir da 2ª semana de sintomas.
- Testes sorológicos podem auxiliar, porém têm maior sensibilidade após 7-9 dias de sintomas. Até o momento, não existem testes validados que possam ser utilizados com segurança. É mandatória a divulgação desta informação para a população geral que terá acesso ao teste.

6. CONCLUSÃO

Em suma, os diversos testes sorológicos apresentam sensibilidade e especificidade diferentes, os quais podem apresentar alto percentual de resultados falsos negativos. Quando utilizados, deve-se observar o início dos sintomas e o período adequado para indicação de cada teste, ademais os resultados devem ser interpretados com cautela e devem considerar a condição clínica do paciente.

No que tange a incorporação de procedimentos para diagnóstico e manejo do paciente com Covid-19, reitera-se que o conhecimento da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19) ainda está em fase de consolidação e, à medida que novas evidências forem disponibilizadas, as tecnologias e orientações sobre seus usos poderão ser revistas.

Assim, após um processo de amplo debate sobre o tema e realizadas as análises das evidências disponíveis até o presente momento, propõe-se:

INCORPORAÇÃO DO PROCEDIMENTO: SARS-COV-2 (CORONAVÍRUS COVID-19) - PESQUISA DE ANTICORPOS IgG ou anticorpos totais

O anexo I da RN 428/2017 passa a vigorar acrescido do item "SARS-CoV-2 (Coronavírus COVID-19) - Pesquisa de anticorpos IgG ou anticorpos totais (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)". O referido procedimento será de cobertura obrigatória nas segmentações ambulatorial e hospitalar, com ou sem obstetrícia, e no plano referência.

O anexo II da RN 428/2017 passa a vigorar acrescido do item "SARS-CoV-2 (Coronavírus COVID-19) - Pesquisa de anticorpos IgG ou anticorpos totais", com a redação de Diretriz de Utilização (DUT)[4] descrita a seguir:

DUT nº 132. SARS-CoV-2 (Coronavírus COVID-19) - PESQUISA DE ANTICORPOS IgG ou anticorpos totais.

1. Cobertura obrigatória, conforme solicitação do médico assistente, quando preenchido um dos critérios do Grupo I e nenhum dos critérios do Grupo II.

Grupo I (critérios de Inclusão)

a) Pacientes com Síndrome Gripal (SG) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) a partir do 8º dia do início dos sintomas.

SÍNDROME GRIPAL (SG): Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos. Em crianças: além dos itens anteriores considera-se também obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico

específico. Em idosos: deve-se considerar também critérios específicos de agravamento como síncope, confusão mental, sonolência excessiva, irritabilidade e inapetência.

SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG): Indivíduo com SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto. Em crianças: além dos itens anteriores, observar os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência;

b) Crianças ou adolescentes com quadro suspeito de Síndrome Multissistêmica Inflamatória pós-infecção pelo SARS-Cov2.

Grupo II (Critérios de exclusão):

- a) RT-PCR prévio positivo para Sars-Cov-2.
- b) Pacientes que já tenham realizado o teste sorológico, com resultado positivo.
- c) Pacientes que tenham realizado o teste sorológico, com resultado negativo, há menos de 1 semana (exceto para os pacientes que se enquadrem no item b do Grupo I)
- d) Testes rápidos
- e) Pacientes cuja prescrição tem finalidade de screening, retorno ao trabalho, pré-operatório, controle de cura ou contato próximo/domiciliar com caso confirmado.
- f) Verificação de imunidade pós vacinal.

[1] *Especificidade* – é a proporção de verdadeiros negativos entre os sadios.

[2] *Sensibilidade* – é a proporção de verdadeiros positivos entre todos os doentes.

[3] *Acurácia* – é a proporção de acertos de um teste diagnóstico, ou seja, a proporção entre os verdadeiros positivos e negativos em relação a todos os resultados possíveis.

[4] *Diretrizes de Utilização (DUT)* - estabelecem os critérios, baseados nas melhores evidências científicas disponíveis, a serem observados para que sejam asseguradas as coberturas de alguns procedimentos e eventos listados no Rol.

7. REFERÊNCIA

1. ANS. Resolução Normativa nº 453, de 12 de março de 2020. Altera a Resolução Normativa - RN nº 428, de 07 de novembro de 2020, que dispõe sobre o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde no âmbito da Saúde Suplementar, para regulamentar a cobertura obrigatória e a utilização de testes diagnósticos para infecção pelo Coronavírus.
2. ANS. Resolução Normativa nº 457, de 28 de maio de 2020. Altera a Resolução Normativa - RN nº 428, de 07 de novembro de 2017, que dispõe sobre o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde no âmbito da Saúde Suplementar, para regulamentar a cobertura obrigatória e a utilização de testes diagnósticos para a infecção pelo Coronavírus.
3. O que é COVID-19. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#o-que-e-covid>. Acessado em 20/04/2020.
4. 2019-nCoV outbreak is an emergency of international concern. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/international-health-regulations/news/news/2020/2/2019-ncov-outbreak-is-an-emergency-of-international-concern>. Acessado em 20/04/2020.
5. BRASIL. Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV). Disponível em <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-188-de-3-de-fevereiro-de-2020-241408388>. Acesso em 20/04/2020.
6. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponível em <https://covid19.who.int/>. Acessado em 16/06/2020.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. Disponível em <https://covid.saude.gov.br/>. Acessado em 16/06/2020.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19. Disponível em <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/02/AcuraciaDiagnostico-COVID19-atualizacaoC.pdf>. Acessado em 16/06/2020.

9. ANVISA. Produtos para diagnóstico in vitro de COVID-19 regularizados. Disponível em: (http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/WvKkx2fhjM2/content/prioridade-de-analise-em-situacoes-de-aumento-da-seguranca-de-uso-dos-produt-1/33912?redirect=%2Fprodutos-para-a-saude&inheritRedirect=true). Acessado em 16/06/2020.
10. ANVISA. Resolução RDC N° 348, de 17 de março de 2020. 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.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Sobre a doença - Diagnóstico. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#diagnostico>. Acessado em 04/08/2020
12. Orientações de manejo
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico n° 08 Doença pelo Coronavírus 2019 (COE - COVID 2019). Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/09/be-covid-08-final-2.pdf> Acessado em 16/06/2020.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico n° 12. Doença pelo Coronavírus 2019 - Edição especial sobre Vigilância Epidemiológica Laboratorial (COE - COVID 2019). Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/19/BE12-Boletim-do-COE.pdf>. Acessado em 16/06/2020.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico n° 14. Doença pelo Coronavírus 2019 (COE - COVID 2019). Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/27/2020-04-27-18-05h-BEE14-Boletim-do-COE.pdf>. Acessado em 16/06/2020
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico n° 16. Doença pelo Coronavírus 2019 (COE - COVID 2019). Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/21/2020-05-19---BEE16---Boletim-do-COE-13h.pdf>. Acessado em 16/06/2020
17. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St. George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 34 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. MBio [Internet]. 28 de abril de 2020;11(2):e00722-20. Available at: <http://mbio.asm.org/content/11/2/e00722-20.abstract> 12.
18. Xiao S, Wu Y, Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus Infection: proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring [Commentary/Review]. J Med Virol. 2020;
19. Organização Panamericana de Saúde (OPAS/OMS). Diretrizes laboratoriais para detecção e diagnóstico de infecção pelo vírus da COVID-19 8 de julho de 2020. Disponível em <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52458> - acesso em 22 de julho de 2020.
20. Pachito DV, Bagattini AM, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP, Parreira PCL, Colpani V, Falavigna M, Stein C, Riera R. Testes diagnósticos para Covid-19. Síntese de evidência. Disponível em: <https://oxfordbrasilcom.com/index.php/2020/03/27/testes-diagnosticos-covid-19/>. Acessado em 16/06/2020.
21. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*2020;6:CD013652. doi:10.1002/14651858.CD013652. pmid:32584464.
22. Programa de Avaliação de kits de Diagnóstico para SARS-Cov-2. Disponível em: <https://testecovid19.org/>. Acessado em 16/06/2020
23. GRUPO FORÇA COLABORATIVA COVID-19 BRASIL. Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. Versão 01 Data:13/04/2020. Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2020/04/58d801e961f64463109881311316e4e661d8a1e865fb7638ad61c0827cd83430.pdf>



Documento assinado eletronicamente por **TEOFILO JOSE MACHADO RODRIGUES, Gerente-Geral de Regulação Assistencial**, em 05/08/2020, às 19:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, do Decreto nº 8.539/2015.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Marques Martins, Gerente de Assistência à Saúde**, em 05/08/2020, às 20:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, do Decreto nº 8.539/2015.



Documento assinado eletronicamente por **Carla de Figueiredo Soares, Diretor(a)-Adjunto(a) da DIPRO (substituto)**, em 05/08/2020, às 20:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, do Decreto nº 8.539/2015.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://www.ans.gov.br/sei/autenticidade>, informando o código verificador **17628972** e o código CRC **EAD69BC4**.
