



RECOMENDAÇÃO DA SOCIEDADE ALAGOANA PARA O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE COVID-19

Considerando as evidências científicas conhecidas até o momento;

Considerando que o diagnóstico rápido é essencial para impedir a transmissão e fornecer cuidados de saúde em tempo hábil;

Considerando os métodos laboratoriais disponíveis atualmente para utilização no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para diagnóstico da COVID-19;

Considerando que no momento não há vacinas disponíveis para a prevenção da morbidade provocada pelo vírus SARS-CoV-2 (novo coronavírus), conhecida como COVID-19;

Considerando o grande impacto nos Sistemas de Saúde (Público e Privado) provocado pelo adoecimento de grande quantidade de pessoas simultaneamente;

Considerando a necessidade de otimizar a utilização dos leitos hospitalares, porém com garantia mínima de que a interrupção das medidas de isolamento não acarretará em crescimento exponencial no número de novos casos da infecção, especialmente entre os profissionais de saúde, essenciais para a manutenção do serviço assistencial;

Considerando os possíveis equívocos e controversas em torno da interpretação dos resultados dos testes de biologia molecular (RT-PCR) e dos testes imunológicos para detecção de anticorpos (IgM, IgG, IgA), a exemplo do denominado “teste rápido”, em início de utilização no Brasil;

A SOCIEDADE ALAGOANA DE INFECTOLOGIA, entidade representativa da especialidade que tem grande familiaridade e experiência com interpretação de exames complementares para o diagnóstico de doenças infecto-contagiosas, tais como a COVID-19, apresenta algumas recomendações quanto a utilização dos testes supracitados e interpretação dos seus resultados.

A) TESTE MOLECULAR: RT-PCR EM TEMPO REAL - Reverse transcription polymerase chain reaction quantitative real time (RT-PCR)

É uma classe de exames laboratoriais que utiliza metodologia de biologia molecular, baseada no princípio da reação em cadeia da polimerase (PCR). Trata-se, portanto, de detecção do RNA do vírus Sars-Cov-2 em amostras de secreção respiratória (naso/orofaringe, lavado brônquico ou secreção traqueal). Neste momento, **é considerado o método de referência no Brasil** para confirmar COVID-19.



O RNA do vírus pode ser detectado por metodologias moleculares entre 0 e 12 dias da infecção, mas a maior sensibilidade ocorre em pacientes sintomáticos na fase aguda (**entre o 3º e 7º dia de doença**). Detecção mais prolongada observa-se em situações de maior gravidade clínica.

O real time RT-PCR é considerado altamente específico (E), em razão de ser muito improvável um resultado falso positivo (FP), salvo em caso de não conformidade detectado nas fases pré-analítica e analítica do teste. Desta forma, **um resultado positivo confirma a doença**.

Porém, inúmeros fatores podem interferir na sua sensibilidade (S), determinando um resultado falso negativo (FN), mesmo havendo infecção pelo Sars-Cov-2. A SENSIBILIDADE pode ser drasticamente reduzida, em razão dos seguintes fatores:

- Amostra coletada em fase tardia da infecção (após o 7º dia do início dos sintomas) ou muito precoce (antes do 3º dia de início dos sintomas). Sendo considerada OPORTUNA a coleta realizada entre o 3º e o 7º dia da doença, pois é nesta fase que há maior carga viral.
- Técnica inadequada de coleta de material das vias aéreas – deve-se seguir protocolos rigorosamente padronizados pelo Ministério da Saúde.
- Conservação inadequada da amostra entre o período que compreende a coleta e o processamento do mesmo.
- Tempo excessivo entre a coleta e o processamento da amostra;

Portanto, **um resultado negativo não exclui a infecção, a menos que todas as condições ideais sejam rigorosamente garantidas** (coleta oportuna, técnica adequada de coleta, conservação, transporte e análise). Deve ser considerada a necessidade de uma segunda coleta quando **persista a suspeita clínica**, e haja confirmação de **alguma não conformidade** que possam desencadear falso negativo, a exemplo da coleta realizada antes do terceiro dia de doença, ou tardiamente, após o sétimo dia do início dos sintomas.

Sendo assim, essa Sociedade recomenda que enquanto não for liberado o resultado desse segundo teste, mantenha-se o status de “caso suspeito aguardando exame”.

É importante destacar que para as amostras de pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), **negativas para COVID-19** no teste molecular, sem que haja necessidade de reteste, deve-se dar continuidade a investigação para Influenza e outros vírus respiratórios (painel viral respiratório), essenciais na tomada de decisão sobre a suspensão das medidas de isolamento.

B) TESTE IMUNOLÓGICOS



Estes testes baseiam-se na pesquisa de anticorpos específicos (IgA/IgM/IgG) contra o vírus SARS-CoV-2. Os anticorpos podem ser detectados com **melhor sensibilidade a partir do 8º dia** de início dos sintomas.

Os dados até o momento demonstram que **um resultado positivo confirma a doença (alta especificidade)**, porém um **resultado negativo não exclui a doença, por conta da baixa sensibilidade**. Nos casos negativos recomenda-se uma segunda coleta, com intervalo de no mínimo 48 horas da primeira, de preferência após o 10º dia do início dos sintomas.

Resultados negativos de testes imunológicos não excluem a infecção por SARS-CoV2. Portanto, para fins de indicação de tratamento e suspensão das precauções de isolamento, o resultado deve ser interpretado por um médico, com auxílio dos dados clínicos, epidemiológicos e outros exames laboratoriais e de imagem.

As técnicas imunológicas disponíveis atualmente para o diagnóstico da COVID-19 são:

- Imunocromatográficas - Teste Rápido (Wondfo – China): IgM/IgG – Especificidade: 100% e Sensibilidade: 19%
- Quimioluminescência (Snibe – China): IgM + IgG isolados Especificidade: 94% Sensibilidade: 41% para ambos anticorpos
- ELISA (Euroimmun – Alemanha): IgA + IgG isolados. Especificidade/IgA: 100% Sensibilidade: /IgA: 45% e Especificidade IgG: 92% Sensibilidade IgG: 37%

De acordo com o Boletim Epidemiológico 08 da Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde, publicado em 09 de abril de 2020, o TR disponível para uso no Brasil são os denominados SARS-CoV-2 Antibody test®, que detectam **anticorpos IgM/IgG** contra SARS-CoV-2, registrado nacionalmente com o nome ONE STEP COVID-2019 TEST®. Esses testes utilizam amostras de sangue capilar ou venoso, e o resultado é verificado após 15 minutos da realização. Segundo informação do fabricante, **a especificidade deste teste é de 99,57% e a sensibilidade de 86,43%**, isto significa que, se confirmado o mesmo desempenho na população brasileira, a cada 1.000 (mil) teste realizados, espera-se que pelo menos 4 sejam falso positivos e 136 tenham resultado falso negativo.

Estas informações são de extrema importância para nortear com segurança a indicação de medidas não farmacológicas de controle da COVID-19, á exemplo do tempo de isolamento, pois um paciente com um resultado **falso negativo** pode sair erroneamente do isolamento domiciliar e/ou hospitalar e disseminar o vírus. Um resultado falso positivo pode acarretar no afastamento desnecessário das



atividades laborativas dos profissionais da saúde e da segurança pública, essenciais neste momento de pandemia.

A estratégia de utilização de testes rápidos deve ser reavaliada regularmente, à luz de novas evidências científicas. Sua qualidade deve ser objeto de monitoramento constante pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) em conjunto com o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz) e qualquer desvio de qualidade deve ser comunicado à Anvisa.

C) RECOMENDAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO PRIORITÁRIA DE TESTE RÁPIDO SOROLÓGICO PARA COVID-19 EM ALAGOAS

No Boletim Epidemiológico Nº 8, o Ministério da Saúde recomendou a priorização da utilização do teste rápido (TR), a partir do 8º dia de início dos sintomas de Síndrome Gripal, para os seguintes grupos:

- Trabalhadores de serviços de saúde em atividade;
- Trabalhadores de serviços de segurança pública em atividade;
- Pessoas que residem no mesmo domicílio que um profissional de saúde ou segurança;

Conhecendo o cenário local e as limitações do RT-PCR para diagnóstico da infecção pelo COVID-19 após o sétimo dia da doença, momento no qual é mais frequente que o usuário procure assistência, por ser a fase em que observam-se complicações da infecção com maior frequência, e tendo em vista a limitação de tecnologias para o diagnóstico disponíveis até o momento, RECOMENDAMOS a utilização do teste rápido também nos seguintes casos:

- Paciente que se enquadram nos critérios de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) ou Síndrome Gripal com indicação de internação hospitalar, que procuram atendimento a partir do 8º dia do início dos sintomas. Por ter alta especificidade, a utilização do TR nesta situação permite a racionalização do uso do RT-PCR, pois este só seria obrigatório em caso de Teste Rápido com resultado negativo.
- Pacientes internados com SRAG, com quadro clínico/radiológico sugestivo de infecção por SARS-CoV-2, cujo resultado do RT-PCR for negativo, quando for detectada condição que interfira na sensibilidade do teste molecular, tais como a coleta tardia, realizada após o sétimo dia do início dos sintomas.

Por ter alta especificidades, os **Teste Rápido Sorológico positivos** (IgA, IgM ou IgG) **definiriam diagnóstico** de Covid-19 em paciente sintomático.

Já o **resultado negativo não descarta o diagnóstico**, por ter baixa sensibilidade nos kits atualmente disponíveis.



D) RECOMENDAÇÃO NÃO PRIORITÁRIA DE UTILIZAÇÃO DE TESTE RÁPIDO SOROLÓGICO (depende de disponibilidade de recursos)

1. Pacientes em geral, que não se enquadram nos grupos prioritários, com Síndrome Gripal e sem critérios clínicos de internação hospitalar. O Teste deve ser realizado a partir do 8º dia do início dos sintomas, idealmente entre o 10º e 14º dia.

E) RECOMENDAÇÃO DE PRIORIZAÇÃO NA **REALIZAÇÃO E LIBERAÇÃO DE RESULTADOS DE EXAMES ESPECÍFICOS** (RT-PCR PARA COVID-19, TESTES SOROLÓGICOS E PAINEL VIRAL PARA OUTROS VÍRUS RESPIRATÓRIOS) NO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO ATUAL

- 1º Pacientes internados ou aguardando vaga de leito para internação hospitalar, com objetivo de otimizar a utilização dos leitos;

- 2º Profissionais da saúde que atuam na linha de frente no enfrentamento à pandemia, com objetivo de recompor rapidamente a força de trabalho;

Citamos alguns pontos de atenção à saúde considerados como linha de frente:

Unidade de Pronto-atendimento (UPA)

Pronto-socorro (pronto atendimento especializados ou não), UTI, hospitais de referência para atendimento à COVID-19 (públicos ou privados);

Consultório na RUA;

Profissionais que atuam na campanha de vacinação contra influenza;

Unidades Básicas de Saúde;

- 3º Pacientes com suspeita de infecção, cujo atendimento foi realizado por profissional de saúde de forma desprotegida, resultando no seu afastamento (quarentena); com objetivo de recompor o mais rápido possível a força de trabalho.

F) DEFINIÇÕES PARA MANUTENÇÃO OU NÃO DO ISOLAMENTO, DOMICILIAR OU HOSPITALAR ADOTARÁ OS SEGUINTE CRITÉRIOS PARA CONFIRMAÇÃO E DESCARTE DA COVID-19:

1. Casos confirmados em pacientes com síndrome gripal ou SRAG: deverão permanecer em isolamento individual ou em coorte, durante o período de transmissibilidade:



- Doença pelo SARS – CoV-2: resultado detectável para COVID-19 em RT-PCR (coletas entre o 3º e 7º dia do início dos sintomas) ou Teste Rápido Imunológico com resultado positivo para anticorpos IgM e/ou IgG (coletas a partir do 8º dia do início dos sintomas).
- Influenza: com resultado detectável para Influenza.
- Vírus Sincicial Respiratório: com resultado detectável para VSR em painel viral respiratório.

2. Casos descartados de doença pelo SARS- CoV-2 em pacientes com síndrome gripal ou SRAG:

- Resultado laboratorial negativo para COVID-19 (SARS - CoV- 2) não detectável pelo método de RT-PCR em tempo real), em amostra coletada até o 7º dia do início dos sintomas, OU confirmação laboratorial para outro agente etiológico.

Desta feita, entendemos que nos casos de RT-PCR negativo, em que uma segunda amostra bem fundamentada e justificada for solicitada, ou coletada após a partir do 8º dia de doença, o paciente deverá manter sua condição de “caso suspeito aguardando exame” tanto para fins de manejo e isolamento quanto para fins de declaração de óbito.

- Resultado laboratorial negativo para COVID-19 (SARS - CoV- 2) não detectável pelo método de RT-PCR E Teste Rápido realizado a partir do 8º dia de doença negativo. (indicado para os casos em que a coleta para RT-PCR foi realizada tardiamente).

Atenção!

Considerando as limitações dos testes laboratoriais, **a exclusão do diagnóstico de COVID-19 não deve ser feita apenas por avaliação isolada de resultados dos exames laboratoriais**, pois no caso de um estágio inicial da infecção, falsos negativos são esperados, em razão da ausência ou de baixos níveis dos anticorpos e dos antígenos de SARS-CoV-2 na amostra. Essa possibilidade justifica a testagem sequencial em pacientes com quadro clínico compatível

Fernando de Andrade Maia

Presidente da Sociedade Alagoana de Infectologia

Referências

- [1] Guia de Vigilância Epidemiológica Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Ministério da Saúde. 03.04.2020.
- [2] Diagnósticos da América S/A (DASA). COVID 19 RECOMENDAÇÃO DE USO DE EXAMES LABORATORIAIS Versão 1.0 de 28/03/20202
- [3] Métodos Laboratoriais para Diagnóstico da Infecção pelo SARS-CoV-2. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial.