

# TiLS Covid -19

Tecnologia e Inteligência Local em Saúde



## Guia Prático para o Diagnóstico Laboratorial da Covid 19



## **Ficha técnica**

### **Produção**

Ana Rita Cardoso  
Luciano Pamplona  
Keila Resende  
Hirla Arruda  
Daniele Queiroz  
Patrícia Paiva  
Alex Amorim

## **ProEpi - Associação Brasileira de Profissionais de Epidemiologia de Campo**

### **Supervisão**

Sara Ferraz

### **Agradecimentos**

Skoll Foundation  
Sala de Situação de Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da  
Universidade de Brasília  
Força tarefa TiLS Covid-19 - Tecnologia e Inteligência Local em Saúde

# SUMÁRIO

---

APRESENTAÇÃO	3
1 - INTRODUÇÃO	4
2 - TIPOS DE TESTES	6
2.1 - Testes de biologia molecular	7
2.2 - Testes rápidos	9
2.3 - Testes sorológicos	12
3 - TEMPO DE COLETA	14
4 - CONDIÇÕES PARA TESTAGEM	14
4.1 - Sintomáticos	14
4.2 - Assintomáticos	15
4.3 - Post-mortem	16
5 - TESTAGEM PÓS-VACINA	18
6 - REFERÊNCIAS	19

# Apresentação

---

A Associação Brasileira de Profissionais de Epidemiologia de Campo - ProEpi apresenta a 1ª edição do Guia Prático para o Diagnóstico Laboratorial da Covid-19. Este Guia faz parte das publicações previstas na estratégia de enfrentamento à pandemia de Covid-19, a força-tarefa para Tecnologia e Inteligência Local em Saúde (TiLS Covid-19).

A força-tarefa TiLS Covid-19 tem por objetivo realizar o apoio técnico para o fortalecimento da resposta à emergência de saúde pública causada pela Covid-19 em municípios brasileiros, da América Latina e de Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa, com isso, reforçar o conceito de inteligência epidemiológica local por meio da preparação dos profissionais da linha de frente. Essa é uma iniciativa mobilizada pela ProEpi e apoiada pela Skoll Foundation, uma organização fundada nos Estados Unidos em 1999 que investe, entre outras áreas, em projetos voltados ao enfrentamento de pandemias. A TiLS Covid-19 articula membros da ProEpi, especialistas, voluntários e diversas instituições parceiras, como a Sala de Situação de Saúde da Universidade de Brasília, a NiaTero, a eXo, a Brazil Foundation e os projetos Echo e Hope.

Uma infraestrutura de diagnóstico laboratorial robusta e responsiva é essencial para impedir a propagação da Covid-19. Esse guia apresenta informações atuais sobre os tipos de testes usados para detectar a infecção por SARS-CoV-2 e as estratégias pretendidas para sua aplicação, incluindo o diagnóstico da infecção no processo de triagem com o intuito de reduzir a transmissão assintomática ou pré-sintomática, e para monitorar tendências na infecção. Considerando o diagnóstico laboratorial como pilar e ponto de partida das demais ações de enfrentamento da pandemia, esse material pretende ser

um norteador para os profissionais de vigilância e assistência à saúde que se deparam com questões como: quem deve testar? Em que momento testar? Qual teste utilizar? Como interpretar os sintomas?

As informações contidas neste documento serão atualizadas oportunamente conforme o surgimento de novas evidências científicas acerca dos testes diagnósticos para Covid-19, bem como após atualização de diretrizes internacionais. Esse guia destina-se aos gestores e profissionais de saúde de órgãos de saúde pública municipais, assim como aos demais atores envolvidos no enfrentamento da Covid-19, e outras emergências de saúde pública nos municípios.



A Skoll Foundation, fundada pelo empresário do Vale do Silício Jeff Skoll em 1999, investe, conecta e promove empreendedores sociais e parceiros inovadores que os ajudam a solucionar os problemas mais urgentes do mundo. Para obter detalhes, visite [www.skollfoundation.org](http://www.skollfoundation.org)

A força-tarefa para Tecnologia e Inteligência Local em Saúde, TiLS Covid-19, é financiada pela Skoll Foundation.

---

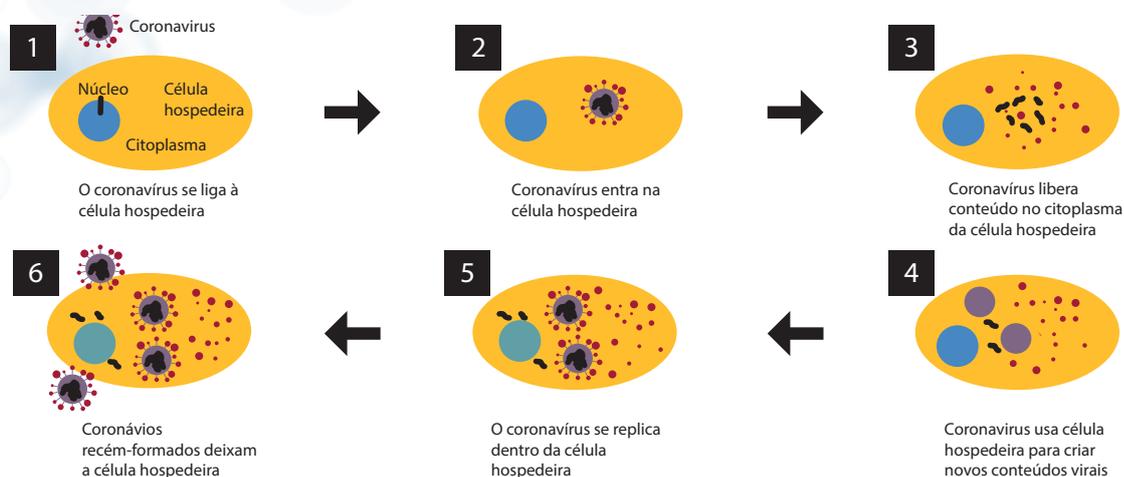
# 1 - Introdução

O conhecimento científico sobre o SARS-CoV-2 (vírus causador da Covid-19), sua disseminação e os impactos causados na saúde pública, na economia, e na sociedade continuam evoluindo. As estratégias de testagem em massa, o rastreamento de contatos e o isolamento e manejo dos casos (1) têm se mostrado fundamentais para interromper cadeias de transmissão do SARS-CoV-2 e reduzir a mortalidade associada à Covid-19.



Fonte: Eides Antonelli. COVID-19 | Governo inicia testagem em massa da população. Acessado em 12 de agosto de 2021

A **vigilância laboratorial** desempenha papel essencial na vigilância epidemiológica e na atenção à saúde por meio da confirmação diagnóstica e de tratamentos oportunos da Covid-19. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), a testagem é parte da primeira linha de defesa contra a Covid-19, permitindo a identificação precoce e o isolamento de casos para retardar a transmissão, direcionar a assistência aos atingidos e proteger o sistema de saúde do colapso (2, 3).



Fonte: Adaptação GAO de Fenner's Veterinary Virology Editado por N. James MacLachlan e Edward J. Dubovi. | GAO-20-472SP

Uma vez ocorrida a infecção pelo vírus, o indivíduo poderá levar, em média, entre 5 e 7 dias para desenvolver os primeiros sintomas (período de incubação), podendo variar de 1 até 14 dias após a exposição. O vírus já pode ser detectado no trato respiratório superior de 1 a 3 dias antes do início dos sintomas (período pré-sintomático). A concentração de SARS-CoV-2 no trato respiratório superior é mais alta próximo ao momento do início dos sintomas, sofrendo redução gradual posteriormente (4). Essas características devem direcionar a escolha do método diagnóstico mais adequado, fazendo da data de início dos sintomas uma informação fundamental.

É importante assegurar que os profissionais de saúde que coletam amostras clínicas de casos suspeitos cumpram rigorosamente as diretrizes de prevenção e controle de infecção, e usem equipamento de proteção

individual (EPI) adequado, bem como garantir que os profissionais sejam treinados e capacitados para o procedimento (2, 5, 6).

Para uma melhor compreensão acerca dos testes laboratoriais, sua utilização e suas limitações, o conhecimento dos conceitos de acurácia, especificidade e sensibilidade são essenciais e decisivos na tomada de decisões oportunas em Saúde Pública.

**Acurácia** é a capacidade do método de acertar o diagnóstico.

Em resumo, **acurácia** é a capacidade do método de acertar o diagnóstico. Diante da dicotomia presença e ausência de doença, os componentes da acurácia mais frequentemente abordados são sensibilidade e especificidade. **Sensibilidade** é a probabilidade do

método de reconhecer os indivíduos verdadeiramente positivos em determinada doença, enquanto **especificidade** é a probabilidade do método de reconhecer os verdadeiramente negativos (7, 8).

**Sensibilidade** é a probabilidade do método de reconhecer os indivíduos verdadeiramente positivos em determinada doença

Para o diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2, os testes moleculares como o RT-qPCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real precedida de transcrição reversa) continuam sendo o padrão ouro dos testes de diagnóstico de SARS-CoV-2 por sua acurácia (9, 10).

**Especificidade** é a probabilidade do método de reconhecer os verdadeiramente negativos

Contudo, outros tipos de testes também foram desenvolvidos, incluindo testes de anticorpos e de detecção rápida de antígenos, sendo estes últimos mais rápidos, fáceis de usar (especialmente em locais remotos) e consideravelmente mais baratos do que ensaios moleculares baseados em laboratório. Embora não substituam os testes moleculares, os testes de antígeno podem ser usados em uma variedade de cenários e podem alavancar consideravelmente a capacidade de testagem (3, 9, 11, 12).

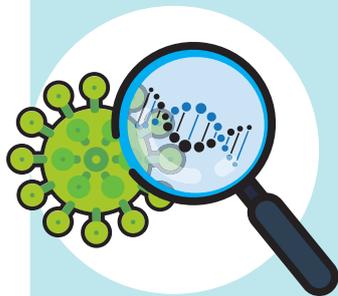
## Pontos chave (CDC, 2021b)

-  Pessoas com sinais ou sintomas de Covid-19 devem ser testadas.
-  A testagem em massa pode identificar casos assintomáticos e ajudar a interromper a transmissão da SARS-CoV-2.
-  A seleção e interpretação dos testes SARS-CoV-2 devem se basear no contexto em que estão sendo usados, incluindo a prevalência de SARS-CoV-2 na população testada.
-  A vacinação prévia contra Covid-19 não afetará os resultados dos testes virais de SARS-CoV-2 (biologia molecular ou antígeno).

## 2 - Tipos de testes

### TESTE MOLECULAR

(Identifica o vírus a partir de amostras de pacientes)



#### Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)

Teste molecular que identifica o vírus a partir da análise do material genético de amostras coletadas do sangue ou das secreções das vias aéreas de pessoas testadas.

#### Tempo estimado para resultados:

- ▶ 6 a 8 horas (PCR em tempo real)
- ▶ 4 horas (PCR clássico)

#### Melhor período para detecção:

- ▶ 3 a 7 dias do início dos sintomas

### TESTES IMUNOLÓGICOS

(identificam a presença do vírus ou anticorpos contra o vírus)

#### Teste Rápido Direto

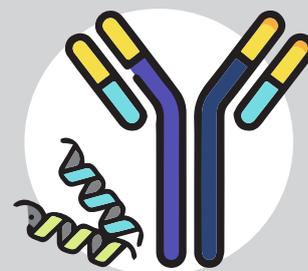
Teste que utiliza anticorpos a partir de fragmentos de proteínas da superfície do vírus para identificar pessoas infectadas. Utiliza secreções das vias respiratórias das pessoas testadas.

#### Tempo estimado para resultados:

- ▶ 15 minutos

#### Melhor período para detecção:

- ▶ 5 a 15 dias do início dos sintomas



### TESTE RÁPIDO INDIRETO

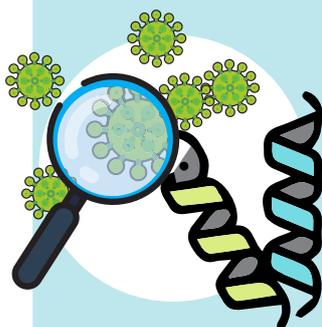
Teste que utiliza proteínas do vírus para a detecção dos anticorpos (IgM/IgG) do paciente a partir das secreções das vias respiratórias ou sangue ou plasma sanguíneo das pessoas testadas

#### Tempo estimado para resultados:

- ▶ 5 minutos

#### Melhor período para detecção:

- ▶ Após 7 dias do início dos sintomas



### ENSAIO DE IMUNOABSORÇÃO ENZIMÁTICA (ELISA)

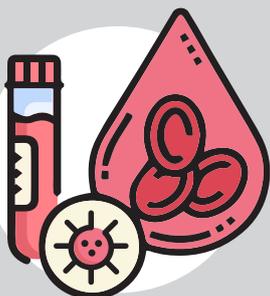
Identifica os anticorpos IgM/IgG no plasma sanguíneo do paciente, permitindo a triagem de pessoas que já tiveram a doença e o controle da disseminação da doença

#### Tempo estimado para resultados:

- ▶ 24 horas

#### Melhor período para detecção:

- ▶ Após 7 dias do início dos sintomas



A testagem diagnóstica para Covid-19 pode envolver a detecção do próprio vírus (RNA viral ou antígeno) ou a detecção da resposta imune à infecção (anticorpos ou outros biomarcadores) (10). Assim, o diagnóstico laboratorial para SARS-CoV-2 pode ser realizado tanto por testes de biologia molecular, sorologia ou testes rápidos de antígeno ou anticorpos (9).

 Define-se como sensibilidade de um teste a capacidade de detectar o contato prévio com o agente infeccioso em indivíduos realmente infectados.

 Define-se especificidade de um teste a capacidade de identificar corretamente a ausência de infecção.

Tipo de teste	Vantagens	Desvantagens
<b>Teste de Ácidos Nucleicos (NAAT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detecta infecção ativa por SARS-CoV-2</li> <li>• Alta sensibilidade e especificidade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempo de resposta de horas a dias</li> <li>• Trabalho intensivo</li> <li>• Requer infraestrutura de laboratório e pessoal qualificado</li> <li>• Mais caro do que os testes rápidos</li> </ul>
<b>Teste de antígeno</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detecta infecção ativa por SARS-CoV-2</li> <li>• Pode ser usado nas unidades de atendimento (laboratórios externos)</li> <li>• Fácil de executar</li> <li>• Resultados rápidos (normalmente menos de 30 minutos), permitindo a implementação rápida de medidas de controle de infecção, incluindo rastreamento de contatos</li> <li>• Mais barato do que os NAATs, por exemplo, testes de RT-qPCR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidade e especificidade variáveis, geralmente inferiores aos NAATs</li> <li>• Sensibilidade mais baixa significa que o valor preditivo negativo é menor do que para NAAT, especialmente em locais com alta prevalência de SARS-CoV-2</li> <li>• O teste confirmatório de NAAT para testes de antígeno positivos é aconselhado em todos os ambientes de baixa prevalência, e para os negativos em ambientes de alta prevalência.</li> <li>• Os resultados negativos não devem ser usados para remover um contato da quarentena</li> </ul>
<b>Teste de anticorpos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testes rápidos de anticorpos podem ser usados para detectar infecção anterior com SARS-CoV-2</li> <li>• Pode ser usado nas unidades de atendimento (laboratórios externos) ou em formatos de maior rendimento em laboratórios</li> <li>• Fácil de executar</li> <li>• Resultados rápidos (normalmente menos de 30 minutos para o teste)</li> <li>• Mais barato do que os NAATs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A significância clínica de um resultado positivo de teste de anticorpos ainda está sob investigação</li> <li>• Resultados positivos não garantem a presença de anticorpos neutralizantes ou imunidade protetora</li> <li>• Testes rápidos de anticorpos não devem ser usados para determinar infecções ativas em manejo clínico ou para fins de rastreamento de contatos</li> <li>• A interpretação dos resultados depende do momento da doença, morbidade clínica, epidemiologia e prevalência locais, o tipo de teste usado, o método de validação e a confiabilidade dos resultados</li> </ul>

Fonte: Adaptado de WHO (2).

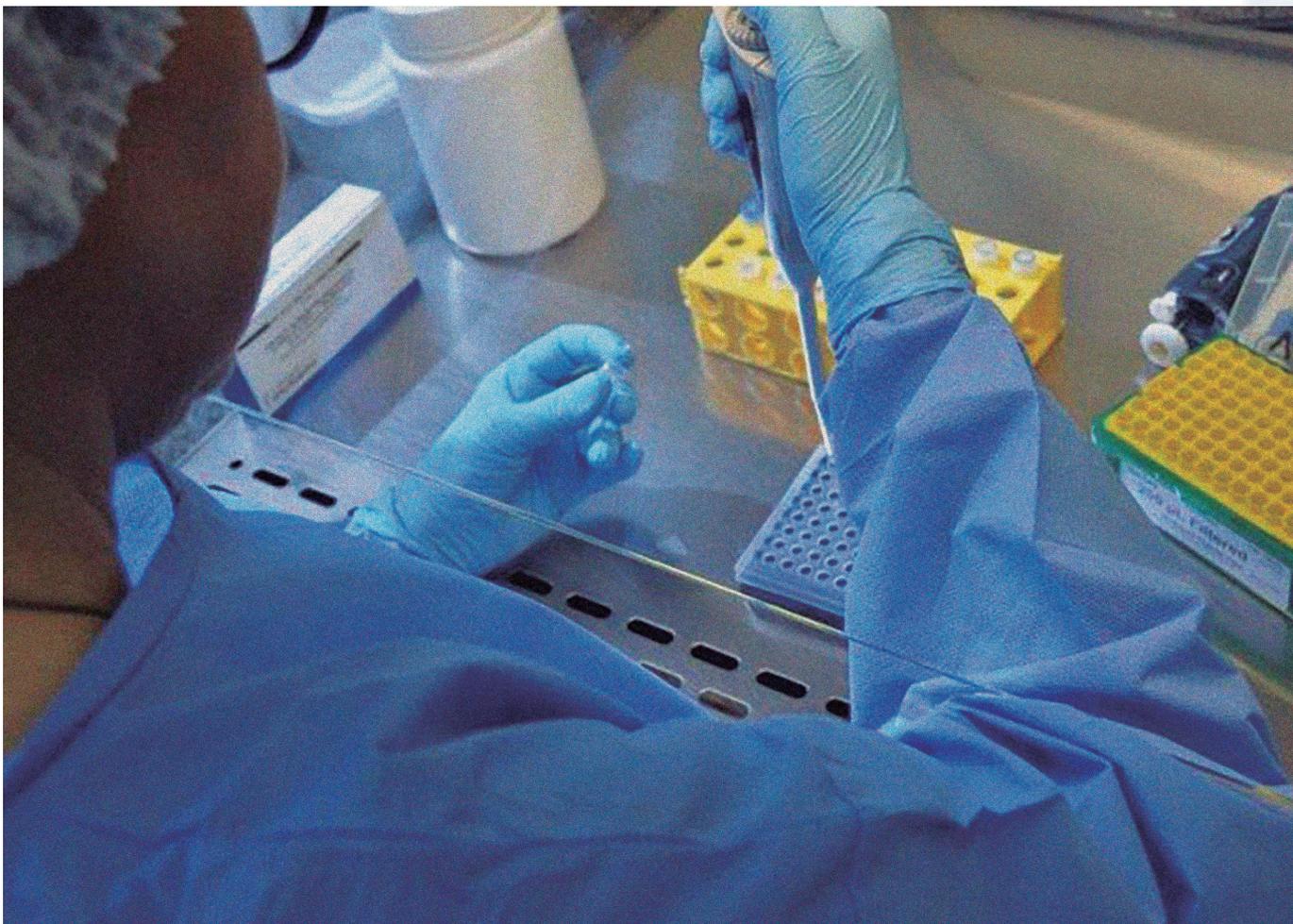
## 2.1 - Testes de biologia molecular



Fonte: Acervo Fundação Oswaldo Cruz. Coleta de material para testagem de coronavírus em trabalhadores da Fiocruz feita a partir de uma amostra de secreções da nasofaringe e orofaringe, mucosa do fundo do nariz e da garganta, respectivamente, com o uso de uma haste flexível. Procedimento realizado pelo Núcleo de Saúde do Trabalhador (Nust). Acessado em 12 de agosto de 2021.

A evidência mais robusta de infecção viral vem da detecção de fragmentos do vírus, como proteínas ou ácidos nucleicos, por meio de **testes virológicos**. Os testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs) permitem identificar a presença do material genético (RNA) do vírus SARS-CoV-2 em amostras de secreção respiratória, por meio das metodologias de RT-PCR em tempo real (RT-qPCR) e RT-LAMP (amplificação isotérmica mediada por alça com transcrição reversa) (10, 13). Apesar de serem os mais indicados, o alto custo desses testes também limitam a cobertura de testagem que pode ser alcançada, essencialmente em países de baixo desenvolvimento socioeconômico (6).

## RT-PCR em tempo real (RT-qPCR)



Fonte: Robson Valverde / SES-SC. Covid-19: Lacen processou mais de 166 mil testes RT-PCR em 2020. Acessado em 12 de agosto de 2021.

Desde o início da pandemia de Covid-19, a OMS recomenda que o diagnóstico laboratorial seja realizado utilizando testes moleculares, visando a detecção do RNA do SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório por **RT-PCR** em tempo real (6).

Os testes moleculares são de alta sensibilidade e de alta especificidade para o diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2. Os indivíduos infectados podem testar positivo mesmo na ausência de sintomas (assintomáticos), antes do início dos sintomas (período pré-sintomático) e durante a doença (sintomáticos) (3, 8, 10).

Até o momento, o RT-qPCR continua sendo o teste laboratorial de escolha para o diagnóstico da Covid-19 na fase inicial da infecção. Porém, esse teste normalmente requer uma infraestrutura de laboratório sofisticada e uma equipe qualificada, constituindo uma limitação ao seu uso universal (10).

No entanto, resultados negativos podem ocorrer e não excluem, necessariamente, a infecção por SARS-CoV-2 (principalmente em indivíduos com quadro clínico sugestivo). Uma série de fatores podem levar a um resultado falso negativo em um indivíduo infectado, incluindo (10):

- baixa qualidade da amostra (material insuficiente);
- amostra coletada no final do curso da doença, ou amostra retirada de uma parte do corpo que não continha o vírus naquele momento;
- transporte e/ou armazenamento fora dos padrões recomendados;
- razões técnicas inerentes ao teste, por exemplo, inibição da PCR ou mutação viral.

Nesses casos, quando a clínica do paciente é fortemente sugestiva, o teste deverá ser repetido (quando possível) e, outros recursos como exames de imagem ou estabelecimento de vínculo clínico-epidemiológico, deverão ser utilizados para auxiliar na confirmação do caso de Covid-19.





Fonte: Aliança Brasileira da Indústria Inovadora em Saúde. Mais de um ano de pandemia e as pessoas ainda confundem quais testes podem ser feitos em farmácia. Acesso em 12 de agosto de 2021.

O teste molecular para Covid-19 pela metodologia RT-LAMP identifica a presença do SARS-CoV-2 em amostras de saliva ou secreção nasofaríngea. O método é baseado na técnica de amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP) com transcriptase reversa. Por identificar material genético do vírus, estudos sugerem que seu **melhor desempenho está nos estágios iniciais da infecção**, quando as cargas virais se apresentam mais elevadas (13).

Inaba et al. (14) encontraram sensibilidade e especificidade de 100% nos resultados das amostras de pacientes até o 9º dia após o início dos sintomas, sugerindo que o RT-LAMP tem a mesma precisão diagnóstica que o RT-qPCR na fase aguda da doença.

Por não existir a necessidade de termociclagem, essa metodologia se torna mais simples e rápida do que o RT-qPCR, e não requer o uso de aparelhos laboratoriais complexos, podendo obter resultados em até 30 minutos (13, 14). Entretanto, as evidências disponíveis sobre esse teste ainda são limitadas.

*“O acúmulo recente de novas evidências apoia o **fim do isolamento** e das precauções para pessoas com Covid-19, usando uma estratégia baseada em sintomas. Adultos com doenças mais graves ou imunocomprometidos podem permanecer infecciosos por até 20 dias ou mais após o início dos sintomas, portanto, uma estratégia baseada em teste pode ser considerada em consulta com especialistas em doenças infecciosas nesses casos. Para todos os outros, **uma estratégia baseada** em teste não é mais recomendada, exceto para interromper o isolamento ou precauções antes do que ocorreria com a estratégia baseada em sintomas.” (3)*

## 2.2 - Testes rápidos



Fonte: Aliança Brasileira da Indústria Inovadora em Saúde. Mais de um ano de pandemia e as pessoas ainda confundem quais testes podem ser feitos em farmácia. Acesso em 12 de agosto de 2021.

Estão disponíveis dois tipos de testes rápidos, de **antígeno** e de **anticorpos**, por meio da metodologia de imunocromatografia. Sendo rápidos e fáceis de usar, podem ser utilizados no local de atendimento ou próximo dele, sem a necessidade de infraestrutura de laboratório ou equipamentos caros. Existem dois tipos de testes rápidos para SARS-CoV-2: **testes que detectam diretamente antígenos (Ag)** do vírus SARS-CoV-2, e **testes de anticorpos**

Testes que detectam diretamente antígenos **(Ag)**

Testes de anticorpos **(Ab)**

**(Ab)** que detectam um ou mais tipos de anticorpos produzidos pela resposta imune do hospedeiro contra o vírus (6).

## Teste rápido imunocromatográfico para pesquisa de antígeno viral

Os testes rápidos de antígeno são imunoensaios que detectam a presença de proteínas virais (antígenos) do vírus SARS-CoV-2, produzidos pelo vírus em replicação nas secreções respiratórias. Portanto, assim como o teste molecular, os testes rápidos são úteis para detectar a Covid-19 na fase aguda (infecção viral atual), tendo melhor desempenho quando as cargas virais são mais altas e os pacientes são mais infecciosos — normalmente 1 a 3 dias antes do início dos sintomas, e durante os primeiros 5 a 7 dias após o início dos mesmos — tornando-se, na maioria das vezes, negativo após esse período (12, 15).



Fonte: Freepik

Esses testes são realizados a partir de amostras de esfregaço nasofaríngeo e os resultados são liberados em aproximadamente 15 minutos. A interpretação adequada dos resultados do teste de antí-

geno é importante para o manejo clínico preciso de pacientes com suspeita de Covid-19, ou para identificação de pessoas potencialmente infectadas quando usado para triagem (10).

Em geral, os testes de antígeno têm especificidade semelhante aos testes de biologia molecular, mas são menos sensíveis. Apesar da sensibilidade dos diferentes testes de antígeno, em compa-

ração com RT-qPCR nas amostras do trato respiratório superior (swabs nasofaríngeos), parecer altamente variável, a especificidade é consistentemente relatada como alta (3, 10, 16).

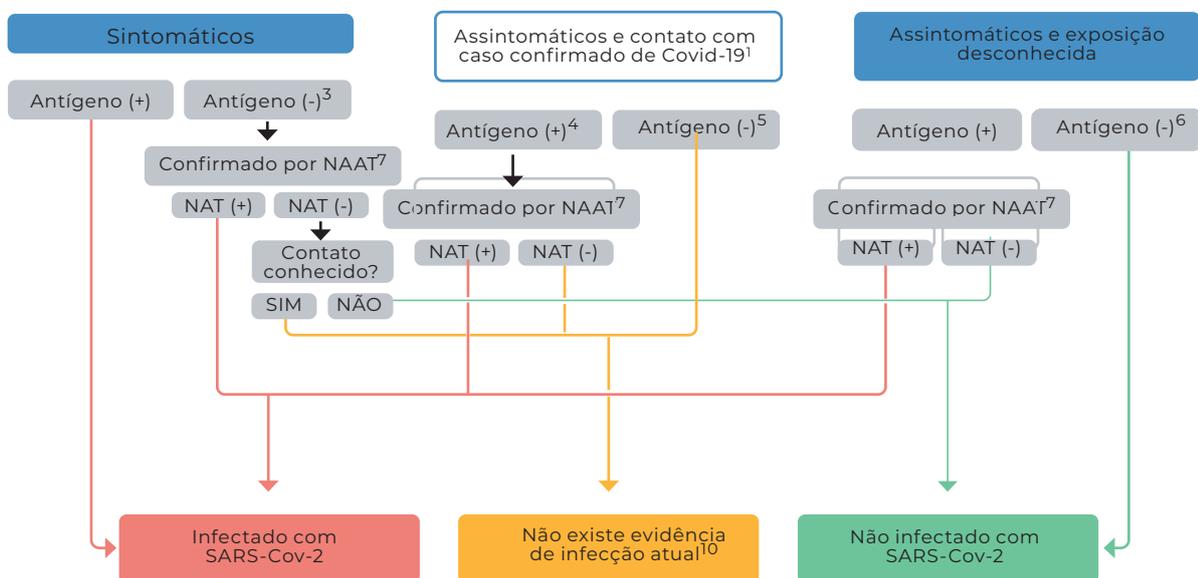


Figura 1. Algoritmo do Teste de Antígeno

Fonte: Adaptado de WHO (16).

Considerando que podem ocorrer resultados falso-positivos (indicam que uma pessoa não está doente, quando na verdade ela está), um resultado negativo não deve excluir completamente uma infecção por SARS-CoV-2. Nessa situação, o teste deverá ser repetido ou de preferência realizado o teste confirmatório com NAAT, se possível, principalmente em pacientes com alta suspeita clínica, não devendo ser usados para subsidiar a remoção dos contatos sintomáticos ou assintomáticos de casos de Covid-19 na quarentena. Todavia, resultados positivos desse

teste em contatos assintomáticos podem ser úteis para ampliar rapidamente os esforços de rastreamento de contato, e quebrar possíveis cadeias de transmissão (6, 11, 12).

O uso desses testes não é recomendado em ambientes ou populações com baixa prevalência esperada da doença, onde não seja possível fazer a confirmação por um teste de biologia molecular. Em tais cenários, a taxa de falsos positivos em comparação com os verdadeiros resultados positivos poderá ser alta (2).

## Exemplos específicos de situações em que testes de antígeno não devem ser usados (2):

- em indivíduos assintomáticos, à exceção de contato de um caso confirmado;
- onde não há casos ou apenas casos esporádicos;
- onde as medidas apropriadas de biossegurança e prevenção e controle de infecções são limitadas ou inexistentes;
- para triagem em aeroporto ou fronteira, em pontos de entrada ou antes da viagem (a menos que todos os resultados positivos do teste de antígeno possam ser confirmados por NAAT); e
- em triagem antes de cirurgia eletiva ou doação de sangue.

## Testes rápidos de anticorpos

O teste rápido de anticorpos detecta IgM e IgG (fase convalescente), em amostras de sangue total, soro ou plasma. Estes testes detectam a resposta imune do corpo ao vírus na forma de anticorpos e costumam ser mais precisos em torno de 15 a 21 dias após a infecção (6).

Uma questão crucial bastante limitadora à sua utilização é o fato de que, apesar de sua especificidade ser frequentemente relatada como alta (>99%), a sensibilidade pode variar muito entre as diferentes marcas de testes rápidos comercializados, resultando num elevado número de falsos negativos. Lagerqvist et al. (17), encontraram sensibilidades que variaram de 56,3% a 81,6% entre os diferentes testes rápidos de anticorpos avaliados.

Ademais, ressalta-se que a presença de anticorpos que se ligam ao SARS-CoV-2 não garante que sejam anticorpos neutralizantes ou que ofereçam imunidade protetora. Fatores como exposição prévia, tempo de doença, morbidade clínica, cenário epidemiológico, o tipo de teste usado e a confiabilidade do resultado, devem ser considerados. Desta forma, os ensaios de detecção de anticorpos de fluxo lateral (ou outros ensaios não quantitativos) não são atualmente recomendados para diagnóstico agudo

e manejo clínico e seu papel em investigações epidemiológicas está sendo estudado (6, 10, 18).

## 2.3 - Testes sorológicos



Fonte: Freepik

Os ensaios sorológicos detectam anticorpos produzidos pelo corpo humano em resposta à infecção por SARS-CoV-2. Em geral, presume-se que um teste de anticorpos positivo significa que uma pessoa foi infectada pelo vírus em algum momento no passado, não significando, portanto, que estejam infectados. A produção de anticorpos pode levar cerca de uma a três semanas após a infecção por SARS-CoV-2, em algumas pessoas pode demorar mais. Espera-se que os níveis máximos de anticorpos ocorram na terceira e quarta semana após o início dos sintomas (8, 10, 19, 20).

Os testes imunológicos (sorológicos) podem ser úteis em alguns cenários, como nos inquéritos para conhecer o perfil sorológico de uma população específica (10). Individualmente, o diagnóstico sorológico poderá, eventualmente, ser útil para aqueles que perderam a oportunidade de diagnóstico laboratorial por NAAT ou teste de antígeno na fase aguda ou para detectar infecção prévia

com SARS-CoV-2 em manifestações tardias, como na Síndrome Inflamatória Multissistêmica em crianças e em adultos (20, 21).

Estes testes são baseados nos métodos de Ensaio Imunoenzimático (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – Elisa), Imunoensaio por Quimioluminescência (Cliá) e Imunoensaio por Eletroquimioluminescência (Ecliá), realizados dentro de ambiente laboratorial por técnicas automatizadas, apresentam desempenho analítico superior aos testes imunocromatográficos (testes rápidos) (10).

O desempenho dos ensaios sorológicos varia amplamente em diferentes grupos, a depender do curso clínico da infecção (leve, moderada e grave), faixa etária, momento da testagem e proteína viral alvo (10, 17). Escribano et al. (22) mostraram que a detecção de anticorpos, IgG e IgM, é insuficiente e limitada para o diagnóstico de Covid-19 ativo ou curado.



IgA ou IgM	IgG	INTERPRETAÇÃO
+	+	Contato ou infecção prévia pelo vírus. Procure o seu médico em caso de sintomas.
-	-	Não há evidência laboratorial de exposição ao vírus. Um resultado negativo não descarta a possibilidade de infecção pelo SARS-Cov-2.
+	-	Contato ou infecção prévia pelo vírus.
-	+	Procure o seu médico em caso de sintomas.

Ademais, um diagnóstico confiável de infecção por SARS-CoV-2 com base na resposta de anticorpos dos pacientes, muitas vezes, só será possível na fase de recuperação, quando as oportunidades para intervenção clínica ou interrupção da transmissão do vírus tiverem passado (10).

Assim, considerando que o SARS-CoV-2 é um novo patógeno, e que a compreensão das respostas imunológicas geradas ainda está emergindo,

os **testes de detecção de anticorpos, preferencialmente, não devem ser usados** para determinar infecções agudas, nem subsidiar a estratégia de rastreamento de contatos ou encerrar isolamentos e quarentenas (10, 18).

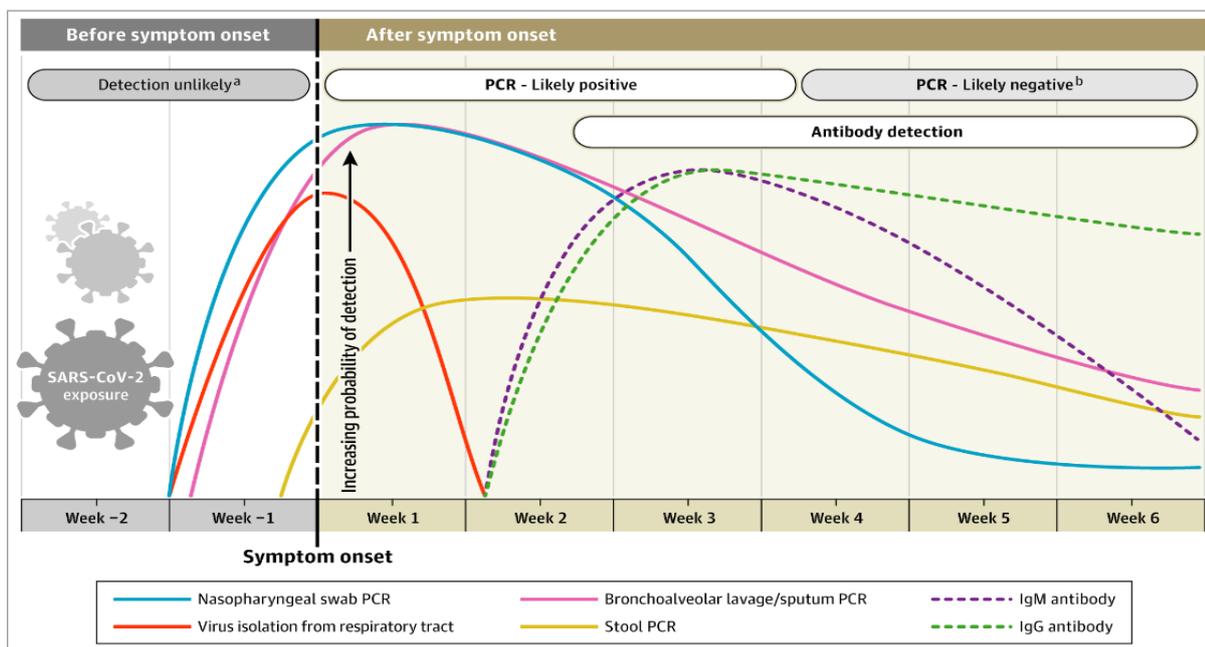


Figura 2. Variação estimada ao longo do tempo em testes de diagnóstico para detecção de infecção por SARS-CoV-2 em relação ao início dos sintomas

Fonte: Adaptado de Sethuraman et al. 2020. (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>)

## 3 - Tempo de coleta

Cada teste tem o seu período ideal de coleta, otimizando assim a sua utilização e proporcionando resultados mais precisos.

**Biologia molecular** – de 1 a 3 dias antes do início dos sintomas, de 1 a 9 dias após a data de início de sintomas; preferencialmente entre o 3º e 5º dias.

**Teste de antígeno** – de 1 a 3 dias antes do início dos sintomas, de 1 a 9 dias após a data de início de sintomas; preferencialmente entre o 3º e 5º dias.

**Testes de anticorpos** – no geral, a partir do 8º dia do início dos sintomas, preferencialmente entre 2 a 4 semanas após a data de início de sintomas.

## 4 - Condições para testagem

A apresentação clínica da infecção por SARS-CoV-2 pode variar de infecção assintomática a doença grave (4). A escolha e interpretação dos testes para SARS-CoV-2 deverá se basear no contexto em que estão inseridos. Assim, conforme a presença de sinais e sintomas da doença, prevalência do vírus na população, contato com caso suspeito ou confirmado, as orientações de testagem podem variar (3).



Fonte: Freepik

### 4.1 - Sintomáticos

A OMS recomenda que todas as pessoas que atendam aos critérios de definição de caso suspeito de Covid-19 sejam testadas imediatamente para confirmar ou descartar infecção pelo SARS-CoV-2 (6). Os resultados positivos de teste viral (NAAT ou antígeno) em pessoas sintomáticas para Covid-19 indicam que a pessoa está infectada pelo Sars-CoV-2, independentemente da situação vacinal da pessoa. Um teste de antígeno negativo em pessoas clinicamente sugestivas de Covid-19 deve ser confirmado por um teste mais sensível como os NAATs, se disponível (ver Figura 1) (3).

## Qual teste utilizar?

**Os testes virais** devem ser a escolha para estes casos, sejam eles por meio de biologia molecular ou identificação de antígeno.

## Quando testar?

**Imediatamente**, se possível

## O teste precisa ser repetido para determinar o fim do isolamento?

**Não.** Segundo o CDC (3), para pessoas não gravemente imunocomprometidas, o teste não é necessário para determinar quando a infecção foi resolvida, quando terminar o isolamento domiciliar ou interromper as precauções em unidades de saúde, deve-se utilizar a estratégia baseada em sintomas.

## 4.2 - Assintomáticos

Assintomático com exposição recente ao SARS-CoV-2

**Os testes virais são recomendados para indivíduos não vacinados que tenham tido exposição**, presumida ou confirmada, ao vírus. O CDC não recomenda testar ou cumprir quarentena nos casos de Covid-19 confirmados laboratorialmente que permanecem assintomáticos após a recuperação, caso outra exposição ocorra dentro de 90 dias da infecção inicial (3).

## Qual teste utilizar?

**Os testes de biologia molecular (RT-qPCR ou RT-LAMP)** são a preferência de testagem. Apesar dos casos assintomáticos terem cargas virais semelhantes às dos casos sintomáticos, os testes de antígeno só serão utilizados na ausência dos NAATs. Apesar de sua grande utilidade para direcionar medidas de isolamento e ampliar os esforços de rastreamento de contatos quando positivos, resultados negativos de testes de antígeno não são suficientes para remover um contato dos requisitos de quarentena (3, 6).

Os resultados negativos dos testes virais (NAATs ou antígeno) em assintomáticos com exposição recente sugerem que não há evidência atual de infecção. Porém, esses resultados são momentâneos e poderão estar sujeitos à alteração se testados novamente em poucos dias, caso apresentem fatores como elevada circulação viral na comunidade, ou no caso de pessoas em domicílio, ou contato contínuo com caso de Covid-19 (3).

## **Quando testar?**

Contatos próximos de casos de Covid-19 devem ser testados imediatamente após serem identificados e, se negativos, testados novamente entre 5 e 7 dias após a última exposição ou, imediatamente, no caso de desenvolverem sintomas durante a quarentena (3).

## **O teste precisa ser repetido para determinar o fim do isolamento?**

Não. Pessoas com resultados positivos devem concluir o isolamento conforme critérios de interrupção definidos pelas autoridades sanitárias locais. Pessoas com resultados negativos devem permanecer em quarentena por 14 dias (3).

## **Assintomático sem exposição recente ao SARS-CoV-2**

Assintomáticos que não tenham exposição conhecida ou presumida ao vírus só serão testados em cenários específicos, objetivando a identificação precoce, isolamento e prevenção de doenças (3).

Na testagem em massa ou triagem em unidades de saúde: ajuda a identificar casos não identificados previamente, para que medidas possam ser tomadas a fim de quebrar cadeias de transmissão (3).

Na vigilância em saúde pública: tem como um dos objetivos monitorar a carga de doenças em nível populacional ou caracterizar a incidência e prevalência de doenças. O teste de vigilância é usado principalmente para obter informações

em nível populacional, e não em nível individual. Este tipo de testagem não pode ser usado para manejo clínico de um indivíduo ou ações individuais de saúde pública, como isolamento ou quarentena (3).

## 4.3 - Post-mortem



Fonte: Freepik

A ocorrência de um óbito suspeito de Covid-19, caso a coleta de material biológico não tenha sido realizada em vida, deve-se proceder à coleta no serviço de saúde após óbito, para que, posteriormente, possa agregar à investigação realizada pela equipe de vigilância local.

As recomendações sobre o tipo de amostras post mortem a serem coletadas variam de acordo com a suspeita ou confirmação do caso de Covid-19, bem como da realização de autópsia ou não. Um swab post mortem, biópsia com agulha ou amostras de tecido da autópsia, incluindo tecido pulmonar, para testes citológicos e microbiológicos adicionais podem ser considerados (10, 19).

No caso de não realização de autópsia, as amostras deverão ser coletadas por meio de swab da nasofaringe ou aspirado traqueal, devendo acontecer imediatamente após a constatação do óbito, mas caso seja necessário, a coleta pode ser feita em até 12 horas após a ocorrência. Todas as normas de biossegurança para coleta de amostras devem ser respeitadas para a realização desse procedimento (19).

Importante destacar que no caso da investigação de óbitos potencialmente suspeitos, que não tiveram diagnóstico em vida, é fundamental que seja colhido o swab independente do tempo de óbito (23). E naqueles casos em que for possível a realização de autópsias, esse procedimento deve ser incentivado.

## SAIBA MAIS

Saiba mais sobre tipos de amostra na realização de autópsia, práticas de biossegurança e controle e prevenção de infecção em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-postmortem-specimens.html#collection-specimens> ou nas versões da OMS em português (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52914>) e espanhol (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/334321>)

## Quais testes devem ser realizados?

O RT-qPCR continua sendo o “padrão ouro” para a detecção de diagnóstico clínico de SARS-CoV-2, sendo assim, o mais indicado para o diagnóstico após o óbito (3, 19).

Os testes rápidos para detecção de antígeno poderão ser utilizados como complemento das estratégias de testagem post mortem atuais, especialmente, na ausência do RT-qPCR(24). O teste de antígeno pode ser útil na triagem dos cadáveres perigosos e, portanto, orientador da prática de autópsia, considerando o risco deste procedimento e as normas de biossegurança necessárias (25).

Os testes sorológicos, dependendo do momento da infecção e da coleta, podem não encontrar anticorpos em um caso de Covid-19 na ocasião da morte. Assim, de acordo com as orientações da Food and Drug Administration (FDA) — órgão regulatório dos Estados Unidos da América — os testes de anticorpos não foram validados para o diagnóstico imediato de Covid-19 de um paciente suspeito (19).

## 5 - Testagem pós-vacina



Fonte: Freepik

A imunidade ao vírus da Covid-19 pode se desenvolver por meio de infecção ou vacinação. A imunidade adquirida pode ser expressa como imunidade humoral mediada por respostas de anticorpos específicos, ou imunidade celular mediada por respostas de células T. A resposta imune humoral produz anticorpos contra antígenos virais específicos, como a proteína do nucleocapsídeo (N) e a proteína spike (S) (18, 26).

A revisão sistemática realizada pelo European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC (26), entre outros autores como Chia et al. (27) e Carreño et al. (28), encontraram evidências que a dinâmica do comportamento de resposta imunológica poderá variar

imensamente entre os indivíduos, dependendo de fatores como idade, curso clínico da doença, infecção prévia pelo SARS-CoV-2, vacinação ou seleção de novas variantes.

Considerando que existem diferentes vacinas e que estas induzem anticorpos para alvos específicos de proteínas virais, os resultados do teste sorológico pós-vacinação serão negativos em pessoas sem histórico de infecção natural prévia, caso o teste usado não detecte anticorpos induzidos pela vacina (28). Por este motivo, o CDC não recomenda os testes de anticorpos para avaliar a imunidade à doença após a vacinação ou para avaliar a necessidade de vacinação em pessoas não vacinadas (18).

Ademais, estudos acerca da eficácia das vacinas contra a transmissão do SARS-CoV-2 continuam em desenvolvimento. Considerando esses fatores de variação da resposta imunológica dos indivíduos e mutações no vírus que vêm originando variantes de preocupação por possibilidades do vírus se disseminar e driblar o sistema imune, algumas considerações relativas à testagem de pessoas vacinadas merecem destaque.

Embora o risco de que pessoas totalmente vacinadas possam ser infectadas com Covid-19 seja mais baixo, qualquer pessoa totalmente vacinada que apresentar sintomas consistentes de Covid-19 deve ser testada para SARS-CoV-2 por biologia molecular ou teste de antígeno (29).

Residentes de instituições de longa permanência totalmente vacinados (por exemplo, casas de detenção, lares de idosos, entre outros) devem continuar em quarentena por 14 dias e ser testados para SARS-CoV-2 após uma exposição a alguém com Covid-19 suspeito ou confirmado. Isso ocorre porque os ambientes residenciais congregados podem enfrentar alta rotatividade de residentes, um maior risco de transmissão e desafios em manter o distanciamento físico recomendado (29).

O teste de anticorpos não é atualmente recomendado para avaliar a imunidade ao SARS-CoV-2 após a vacinação ou para avaliar a necessidade de vacinação em uma pessoa não vacinada (18).

## 6 - REFERÊNCIAS

---

1. WHO. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19: interim guidance, 22 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Contract No.: WHO/2019-nCoV/Community\_Actions/2020.3.
2. WHO. SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: an implementation guide. Geneva: World Health Organization; 2020 2020.
3. CDC. Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): Centers for Disease Control and Prevention; 2021 . Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html#print>> Acesso em: 05 maio 2021.
4. WHO. COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1.
5. CDC. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing Washington, DC: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [updated 26/02/2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>>. Acesso em: 05 maio 2021.
6. WHO. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Contract No.: WHO/2019-nCoV/lab\_testing/2020.1.
7. Oliveira GM, Camargo FT, Gonçalves EC, Duarte CVN, Guimarães CA. Revisão sistemática da acurácia dos testes diagnósticos: uma revisão narrativa. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. 2010;37:153-6.
8. Doust JA, Bell KJL, Leeflang MMG, Dinnes J, Lord SJ, Mallett S, et al. Guidance for the design and reporting of studies evaluating the clinical performance of tests for present or past SARS-CoV-2 infection. BMJ. 2021;372:n568.
9. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. Nature Materials. 2021.
10. WHO. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance, 11 September 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 2020. Contract No.: WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.6.
11. Pavelka M, Van-Zandvoort K, Abbott S, Sherratt K, Majdan M, Analýz IZ, et al. The impact of population-wide rapid antigen testing on SARS-CoV-2 prevalence in Slovakia. Science. 2021.

12. WHO. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: interim guidance, 11 September 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 2020. Contract No.: WHO/2019-nCoV/Antigen\_Detection/2020.1.
13. Wei S, Kohl E, Djandji A, Morgan S, Whittier S, Mansukhani M, et al. Direct diagnostic testing of SARS-CoV-2 without the need for prior RNA extraction. *Scientific Reports*. 2021;11(1):2402.
14. Inaba M, Higashimoto Y, Toyama Y, Horiguchi T, Hibino M, Iwata M, et al. Diagnostic accuracy of LAMP versus PCR over the course of SARS-CoV-2 infection. *Int J Infect Dis*. 2021.
15. Berger A, Nsoga MTN, Perez-Rodriguez FJ, Aad YA, Sattonnet-Roche P, Gayet-Ageron A, et al. Diagnostic accuracy of two commercial SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests at the point of care in community-based testing centers. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248921.
16. CDC. Interim Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2 WASHINGTON, DC: Centers for Disease Control and Prevention; 2020. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>>. Acesso em: 05 maio 2021.
17. Lagerqvist N, Maleki KT, Verner-Carlsson J, Olausson M, Dillner J, Wigren Byström J, et al. Evaluation of 11 SARS-CoV-2 antibody tests by using samples from patients with defined IgG antibody titers. *Scientific Reports*. 2021;11(1):7614.
18. CDC. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing. Washington, DC: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 Mar. 17, 2021.
19. CDC. COVID-19 Guidance Postmortem Specimens. Centers for Disease Control and Prevention; 2020.
20. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249-51.
21. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(40):1450-6.
22. Escribano P, Álvarez-Uría A, Alonso R, Catalán P, Alcalá L, Muñoz P, et al. Detection of SARS-CoV-2 antibodies is insufficient for the diagnosis of active or cured COVID-19. *Scientific Reports*. 2020;10(1):19893.
23. de Souza PMM, Gerson G, Dias JS, de Melo DN, de Souza SG, Ruiz EM, et al. Validation of verbal autopsy and nasopharyngeal swab collection for the investigation of deaths at home during the COVID-19 pandemics in Brazil. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2020;14(11):e0008830.

24. Zacharias M, Stangl V, Thüringer A, Loibner M, Wurm P, Wolfgruber S, et al. Rapid Antigen Test for Postmortem Evaluation of SARS-CoV-2 Carriage. *Emerging Infectious Disease journal*. 2021;27(6).
25. Loibner M, Langner C, Regitnig P, Gorkiewicz G, Zatloukal K. Biosafety Requirements for Autopsies of Patients with COVID-19: Example of a BSL-3 Autopsy Facility Designed for Highly Pathogenic Agents. *Pathobiology*. 2021;88(1):37-45.
26. ECDC. Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly-infected individuals with documented previous infection or vaccination. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2021 29 March 2021.
27. Chia WN, Zhu F, Ong SWX, Young BE, Fong S-W, Le Bert N, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *The Lancet Microbe*. 2021.
28. Carreño JM, Mendu DR, Simon V, Shariff MA, Singh G, Menon V, et al. Longitudinal analysis of SARS-CoV-2 seroprevalence using multiple serology platforms. *medRxiv*. 2021:2021.02.24.21252340.
29. CDC. Interim Public Health Recommendations for Fully Vaccinated People. Washington, DC: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 Apr. 2, 2021.
-



