

Testes sorológicos no diagnóstico da Covid-19: Revisão de literatura

Serological diagnostic tests for COVID-19: literature review

Larissa Cristina de Assis¹; Taisa Izabela Magalhães e Souza¹; Gabriel Tavares Aninger¹; Alexandre Sampaio Moura^{1,2}

¹Universidade José do Rosário Vellano, Campus Itapoã. Belo Horizonte - MG, Brasil.

²Faculdade Santa Casa. Belo Horizonte - MG, Brasil.

Resumo

Introdução: Na pandemia causada pelo COVID 19, torna-se cada vez mais importante o diagnóstico correto dos casos. Apesar do RT-PCR ainda ser o padrão ouro para diagnóstico de COVID-19, testes sorológicos que detectam anticorpos vêm ganhando, cada vez, mais importância por serem mais disponíveis, ter resultados liberados mais rápidos e não depender nem de estrutura ou equipe especializada para coleta ou análise. **Objetivo:** Analisar as propriedades, limitações, indicações de uso e interpretação de resultados dos diferentes testes sorológicos disponíveis para COVID-19. **Métodos:** Revisão narrativa da literatura disponível na plataforma PubMed por meio dos termos “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “testes sorológicos”, e dados fornecidos pelas diretrizes do Ministério da saúde, aliando conceitos epidemiológicos a esses dados. Foram incluídos os artigos que continham esses termos publicados entre Janeiro e Julho de 2020 e excluídos aqueles não escritos em inglês ou português. **Resultados:** Mais de 60 testes diagnósticos para a COVID-19 estão registrados no Brasil. A maior parte destes sorológicos imunocromatográficos. Testes que detectam anticorpos contra o nucleocapsídeo tendem a ser mais sensíveis, enquanto anticorpos antiproteína spike tendem a ser mais específicos. Já existem testes no mercado que detectam ambos, e são capazes de possuir tanto sensibilidade com especificidade elevadas. **Conclusão:** Os testes sorológicos para SARS-CoV-2 estão em alta demanda e são vários os tipos de testes em circulação. É necessário conhecimento das propriedades intrínsecas dos testes e valor preditivo associado, levando em consideração o tempo de curso clínico da doença, ao pedir o teste e interpretar seus resultados.

Palavras-chave: SARS- CoV - 2; COVID -19; Testes sorológicos; Acurácia

Autora correspondente:

Larissa Cristina de Assis

Endereço: Rua São Rafael, 169 - Tijuca

CEP: 32180-160 –Contagem (MG), Brasil.

E-mail: larissadeassis93@gmail.com

Recebido em: 31/07/2020

Revisado em: 18/08/2020

Aceito em: 16/11/2021

Publicado em: 02/03/2021

Abstract

Introduction: The correct diagnosis of a patient with suspected COVID-19 is a critical step for appropriate clinical management. Although RT-PCR still remains the gold standard for COVID-19 diagnosis, serological tests are becoming an important resource considering their availability, feasibility and timeliness of results. **Objective:** To analyse the characteristics, limitations, indications and the interpretation of serological tests available in Brazil for COVID-19 diagnosis. **Methods:** A narrative literature review on PubMed searching the terms “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “serological tests” and data given by Brazilian Ministry of Health correlating those data to known concepts of epidemiology. Were included the articles that contained such terms published between January and July 2020. Were excluded those which were not written in English or Portuguese. **Results:** In Brazil, there are more than 60 tests for COVID-19 available. Most of them are serological rapid tests based on immunochromatography. Tests that detect antibodies against nucleocapsid tend to have higher sensitivity, meanwhile, tests that identify antibodies against the spike protein are more likely to have a higher specificity. There available tests that identify both of these antibodies having a very high standard both for sensitivity or specificity. **Conclusion:** Serological tests for SARS-CoV-2 can be useful if properly indicated and interpreted. It is necessary to understand their different characteristics and inherent limitations. Proper interpretation of its results also requires knowledge of local prevalence of the disease and date of symptom onset

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; serological tests; accuracy

Introdução

A doença causada pelo novo coronavírus 2019 (COVID-19) é uma infecção causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) que já atingiu mais de 200 países, resultando em mais de 10 milhões de casos identificados, com 508.000 mortes confirmadas. O quadro clínico da infecção por SARS-CoV 2 é bem diverso, variando de formas assintomáticas ou quadros leves de infecção do trato respiratório superior até pneumonias graves com síndrome da angústia respiratória¹. Após os primeiros casos de COVID-19 detectados em dezembro de 2019, em Wuhan, China, inúmeros fabricantes de todo o mundo se envolveram rapidamente no desenvolvimento de testes diagnósticos para a doença. Os primeiros testes, disponíveis menos de um mês após os primeiros casos foram os biomoleculares, baseados em PCR, que detectam o RNA do vírus SARS-CoV-2 a partir de amostras respiratórias (por exemplo, secreção de nasofaringe).²

Atualmente, esses testes biomoleculares são considerados padrão ouro para diagnóstico da doença. No entanto, seu resultado pode variar conforme a amostra biológica coletada e o tempo de doença, além de requerer uma

estrutura física complexa, equipamentos caros e equipe técnica qualificada tanto para coleta da amostra quanto para execução do exame. Nesse contexto, os testes sorológicos ganharam grande destaque. O teste sorológico é uma forma de avaliação indireta de determinada infecção por meio da detecção de anticorpos. Os anticorpos são produzidos pelo sistema imunológico do hospedeiro após alguns dias de uma determinada infecção, geralmente viral ou bacteriana, e ajudam na eliminação do agente infeccioso. O momento de solicitação e avaliação dos resultados destes testes deve considerar o tempo de soroconversão (tempo entre a exposição ao agente infeccioso e ativação da resposta humoral do hospedeiro) que guarda relação com o período de “janela imunológica” (tempo entre a exposição ao agente infeccioso e detecção dos anticorpos pelo teste sorológico). Deve levar em conta também a duração da positividade de cada anticorpo: os anticorpos do tipo IgG, por exemplo, podem permanecer positivos por longo tempo (eventualmente por toda a vida) após remissão ou cura de uma doença, ao contrário do anticorpo IgM que fica positivo por apenas alguns meses após a infecção^{4,17,19}. Os primeiros testes sorológicos passaram a estar disponíveis ao final de fevereiro de 2020 e hoje

vários estão disponíveis comercialmente para detectar de forma indireta o SARS-CoV-2^{2,3}. No entanto, ainda há muitas dúvidas em relação à qualidade dos testes que estão disponíveis e sua real aplicabilidade clínica no contexto atual. Assim, o objetivo desse artigo é descrever os tipos de teste sorológicos, suas principais indicações clínicas, e como deve ser feita a interpretação de seus resultados.

Metodologia

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura utilizando os bancos de dados online PubMed e Scielo, bem como análise de documentos técnicos publicados pelo Ministério da Saúde. Os critérios de inclusão foram: artigos que apresentavam na busca as palavras chave “SARS- CoV - 2”, “COVID -19”, “testes sorológicos” e “acurácia”, e artigos publicados no período de janeiro a julho de 2020. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados em idiomas diferentes do inglês e português. As pesquisas nas bases de dados citadas foram realizadas entre os meses de abril a julho de 2020.

Resultados

Tipos de testes sorológicos na covid-19

Os marcadores sorológicos mais sensíveis e mais precoces no diagnóstico da COVID-19 são os anticorpos IgA e IgM, cujos níveis começam a aumentar em média, a partir do segundo ao quinto dia do início dos sintomas. Embora isso aconteça, níveis mais altos ocorrem na segunda e terceira semana da doença, portanto a análise biomolecular baseada em PCR é mais indicada nos primeiros oito dias de sintomas e a sorologia a partir de então. Já a soroconversão dos anticorpos IgG acontece geralmente por volta de 14 dias após início dos sintomas. A maior parte dos estudos mostra que entre a terceira e a quarta semana de início da doença IgM e IgG começam a declinar e IgM atinge níveis mais baixos na semana 5 e quase desaparece na semana 7, enquanto o IgG persiste além de 7 semanas. Apesar disso, existem algumas análises demonstrando comportamentos diferentes em relação à soroconversão em algumas pessoas, como a

detecção de anticorpos IgG antes de IgM ou até mesmo pessoas que não desenvolvem anticorpos do tipo IgG e que não se mostram imunes em longo prazo (um estudo observou que um aumento dos anticorpos IgG não foi necessariamente acompanhado por diminuição do RNA (carga viral), especialmente em doentes críticos). Na fase aguda da doença, portanto, o ideal é a solicitação inicial do teste de detecção direta (RT-PCR) seguido, nos casos de RT-PCR negativo, pela sorologia IgA ou IgM. A sensibilidade combinada desses dois testes é superior a do RT-PCR isolado já que a sensibilidade do RT-PCR para amostras de secreção de nasofaringe situa-se em torno de 70% (um estudo mostrou taxas de positividade da carga viral variando conforme o tipo de amostra de secreção, sendo mais altas no líquido de lavagem broncoalveolar (93%) e no escarro (72%), seguido de swabs nasais (63%), swabs faríngeos (32%), fezes (29%) e sangue (1%)), e os casos falso negativos no exame de biologia molecular poderiam ser detectados pelo exame sorológico^{5,13,15}.

Os anticorpos podem ser detectados por meio de sorologia convencional ou pelos denominados “testes rápidos” que são geralmente executados no próprio serviço de saúde. A sorologia convencional utiliza testes que dosam anticorpos IgM, IgG e também IgA. Os principais métodos utilizados são: ELISA (realiza dosagem de IgA e IgG), quimioluminescência (detecta IgM e IgG), eletroquimioluminescência (detecta anticorpos totais ou IgG) e imunofluorescência (detecta IgM e IgG). Os testes sorológicos convencionais apresentam sensibilidade e especificidade bastante variáveis e os melhores testes chegam a alcançar até aproximadamente 99% de especificidade para o diagnóstico de COVID-19, entretanto existem no mercado testes de menor qualidade com especificidade em torno de 95%. Os testes sorológicos em geral podem ser qualitativos ou quantitativos e podem ser usados com amostras de sangue total, plasma ou soro de pacientes, obtendo-se o resultado em média de 2 a 5 horas. A maioria dos anticorpos é produzida contra a proteína do nucleocapsídeo (NC). Portanto, testes que detectam anticorpos para NC seriam os mais sensíveis. Por outro lado, os anticorpos contra a proteína spike (S) seriam mais

específicos. Dessa forma, usar um ou ambos os antígenos nos testes para detecção de anticorpos resultaria em alta sensibilidade e boa especificidade. Os anticorpos podem, no entanto, ter reatividade cruzada com o vírus causador da SARS (SARS-CoV) e possivelmente a outros coronavírus, o que poderia reduzir sua especificidade^{6,16,25}.

O outro tipo de sorologia utilizada é o teste rápido, em que a metodologia usada é a imunocromatografia (tipo mais frequentemente usado: imunoensaio cromatográfico de fluxo lateral - LFIA) e consiste na colocação da amostra do paciente em contato com uma membrana impregnada com todos os antígenos necessários para detectar anticorpos específicos. À medida que a amostra se difunde na fita, reage com os antígenos e dá origem ao imunocomplexo, o que permite identificar a doença. A vantagem do uso de testes rápidos está relacionada à sua facilidade de execução, não necessitando de equipamentos laboratoriais (são realizados na própria unidade de coleta, farmácias, clínicas habilitadas e nos laboratórios clínicos), e pela rapidez dos resultados (disponíveis entre 10 e 30 minutos), ajudando na decisão da conduta. No contexto da COVID-19, esses exames irão detectar anticorpos IgG ou IgM em amostras de soro, plasma e também sangue total. Embora exista a maior utilização de sangue total como amostra para os testes rápidos vendidos em farmácias e outros estabelecimentos, sabe-se que a sensibilidade desses testes é maior quando usadas amostras de plasma ou soro. Os testes rápidos para anticorpos se diferenciam entre si quanto ao tipo de amostra utilizada, ao desempenho

esperado e ao tempo de leitura. Além disso, muitos fabricantes não revelam a natureza dos antígenos utilizados, o que dificulta a comparabilidade entre eles. Outra questão é que esses testes são de natureza puramente qualitativa e podem apenas indicar a presença ou ausência de anticorpos contra o SARS-CoV-2, necessitando que o profissional que solicitou o teste leve em consideração o quadro clínico do paciente para melhor julgamento do resultado. Além disso, outros fatores conhecidos podem interferir no desempenho dos testes rápidos, entre eles: o volume de amostra utilizada, temperatura e a umidade do local do processamento da amostra^{3, 6, 14}.

Mais de 60 testes diagnósticos para a COVID-19 estão registrados no Brasil, uma vez que a maior parte são testes sorológicos e, dentre estes, a maioria deles são imunocromatográficos. Como demonstrado na tabela 1, as amostras dos pacientes avaliadas nos testes são em sua maioria de sangue total, soro ou plasma, e o tempo para a leitura dos resultados varia entre 10 e 20 minutos. A especificidade destes testes para os anticorpos do tipo IgM varia entre 94% a 98% e para os anticorpos do tipo IgG, há uma oscilação entre 97% e 98%, de acordo com o fabricante. Já a sensibilidade para os anticorpos IgM varia entre 85% e 90% e para os anticorpos do tipo IgG entre 95% e 100%. A acurácia dos testes sorológicos varia por metodologia, antígeno empregado e momento da coleta^{3, 14,18,20,21}.

TABELA 1 – Desempenho dos testes diagnósticos registrados na ANVISA, Brasil, para a COVID - 19

| Nome do teste | Dados de acurácia | | | Método | Amostra biológica | Tempo para resultado | Apresentação |
|---|---|--|--|--|--|----------------------------------|--|
| | Sensibilidade | Especificidade | Precisão | | | | |
| One Step COVID-2019 Test | 86,3% (IC 95% 82,41- 89,58%) | 99,57% (IC 95%: 97,63- 99,92%) | 91,61% (IC 95% 89,10 - 93,58%) | Ensaio imunocromatográfico rápido qualitativo de detecção simultânea de IgG/IgM anticoronavírus | sangue, soro ou plasma (10µL de amostra) | 15 minutos | 25 cassetes, 25 conta gotas descartáveis, solução tampão 1 x 6 mL |
| CORONAVIRUS RAPID TEST | 86,4% (IC95% 82,41 - 89,58%) | 99,57% (IC95% 97,63- 99,92%) | * | Ensaio imunocromatográfico rápido qualitativo de detecção simultânea de IgG/IgM anticoronavírus | sangue, soro ou plasma (10µL de amostra) | 15 minutos | Dispositivo Teste: 1 x 1; Pipeta descartável: 1 x 1 Solução tampão: 1x6ml; Instrução para uso: 1 nº de testes: 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100 testes |
| CORONAVIRUS IgG/IgM (COVID-19) | IgG:>99,9% IgM: 85,0% | IgG: 98,0% IgM:96% | IgG:98,6% IgM: 92,9% | Ensaio imunocromatográfico rápido qualitativo de detecção simultânea de IgG/IgM anticoronavírus | sangue, soro ou plasma (10µL de amostra) | IgG 10 minutos IgM 20 minutos | Kit com 10, 20, 25, 30, 50 e 80 dispositivos + 1 frasco de 2 mL de diluente de amostra |
| MedTeste Corona vírus (COVID-19) IgG/IgM (TESTE RAPIDO) | IgG: 97,4% (95%IC: 86,2- 99,9%) IgM: 86,8% (95%IC: 71,9%- 95,6%) | IgG: 99,3% (95%IC: 96,2- 99,9%) IgM: 98,6% (95%IC:9 5,0%- 99,8% | IgG: 98,9 % (95%IC: 96,1-99,9%) IgM: 96,1% (95%IC: 92,2%- 98,4%) | Ensaio imunocromatográfico rápido para a detecção qualitativa dos anticorpos IgG e IgM | sangue, soro ou plasma (10µL de amostra) | não encontrado * | MedTeste Coronavírus (COVID-19) IgG/IgM (TESTE RAPIDO) - 1 a 100 unidade com lanceta de segurança |
| Família Teste Rápido em Cassete 2019-nCoV IgG/IgM (sangue total/soro/plasma) | IgG: 100% (95%IC: 86,0%- 100%) | IgG: 98,0% (95%IC: 89,4%- 99,9%) | IgG: 98,6% (95%IC: 92,3%- 99,96%) | Ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral para a detecção qualitativa de anticorpos IgG e IgM para 2019-nCoV | sangue, soro ou plasma (10µL de amostra) | 10 minutos | Juschek - Conjunto para 25 testes ACroBiotech - Conjunto para 25 testes |

Tabela adaptada da diretriz do Ministério da Saúde: Acurácia dos testes diagnósticos registrados para COVID-19. Versão publicada em maio de 2020.

Discussão

Aplicabilidade dos Testes Sorológicos de acordo com suas características e contexto diagnóstico

Para avaliar se o teste sorológico consiste em uma boa opção no diagnóstico da COVID-19, além das características do teste, é necessário entender o contexto diagnóstico e o objetivo que se espera ao realizá-lo, seja ele excluir ou confirmar a doença.

Em relação às propriedades intrínsecas do teste, vale ressaltar a sua sensibilidade e especificidade que são características inerentes ao teste e não sofrem influência da prevalência da doença. A sensibilidade, no caso da COVID-19, seria a capacidade do teste de detectar os indivíduos que foram de fato infectados pelo vírus SARS-COV-2, ou seja, a proporção de pacientes com testes positivos entre todos aqueles que foram infectados por este vírus. Um teste com boa sensibilidade é importante em situações em que se quer diagnosticar como positivas a maior parte das pessoas doentes, principalmente quando se trata de doenças com alta transmissibilidade como a COVID-19. Além disso, uma alta sensibilidade por diminuir a quantidade de falsos negativos seria ideal quando a intenção é excluir determinado diagnóstico. Em relação à COVID-19, testes sorológicos com alta sensibilidade seriam importantes, por exemplo, na triagem de pacientes com sintomas respiratórios visando ao isolamento do paciente para evitar a transmissão da doença. Nesta situação, o teste precisa identificar a maior proporção das pessoas de fato infectadas, pois um eventual erro (falso-negativo) poderia resultar em contaminação intradomiciliar ou intrahospitalar pela doença. É importante também na avaliação da possibilidade de se retirar um paciente com sorologia negativa mais precocemente do isolamento, pois a chance de o resultado negativo ser verdadeiro é maior quando o teste é mais sensível.

A especificidade, no caso da COVID-19, seria a capacidade de detectar os indivíduos que não foram infectados pelo vírus SARS-COV-2, ou seja, a proporção de pessoas com teste negativo entre todas aquelas que não foram infectadas pelo SARS-COV-2. Uma especificidade

alta é imprescindível nos locais em que a COVID-19 apresenta baixa prevalência, pois, do contrário, o valor preditivo positivo (VPP) do teste (chance de um paciente com teste positivo ter de fato a doença) fica muito baixo. Além disso, um elevado VPP é fundamental caso os testes sorológicos possam ser usados futuramente para identificar pessoas já expostas e que teriam então o “passaporte imunológico” (ou seja, pessoas com teste positivo que produziram anticorpos contra a doença, estando protegidas contra uma reinfecção e aptas a saírem do isolamento social). No entanto, cabe ressaltar que, até o momento, não foi comprovado que a infecção por SARS-COV-2 produza anticorpos neutralizantes e gere imunidade duradoura⁷

Interpretação dos testes sorológicos para covid-19

Para interpretação adequada de um teste sorológico, além de saber selecionar um teste de acordo com suas características intrínsecas, contexto diagnóstico e objetivo de aplicação, é necessário entender que seu resultado sofre influência da probabilidade pré-teste. A probabilidade pré-teste (chance de o paciente ter a doença antes de realizar o teste) leva em conta fatores como a prevalência e a presença de sintomatologia presente ou não no momento da testagem e influencia diretamente nos resultados. Por exemplo, dois testes, ambos com sensibilidade e especificidade iguais e usados para o mesmo tipo de doença, podem apresentar resultados bem diferentes se usados em contextos em que a prevalência é diferente. Para melhor compreensão da influência da probabilidade pré-teste nos resultados, é necessário entender o conceito de valor preditivo que expressa a probabilidade de doença dados os resultados de um teste diagnóstico (probabilidade pós-teste).

O valor preditivo positivo (VPP) é a probabilidade de um indivíduo avaliado e com resultado positivo ser realmente doente. O VPP aumenta à medida que a prevalência da doença aumenta e à medida que a especificidade do teste aumenta. Quando um teste é usado em uma população em que a prevalência é baixa, o valor preditivo positivo é menor porque há mais resultados

falso-positivos, uma vez que a probabilidade pré-teste é baixa⁸.

Valor preditivo negativo (VPN) é a probabilidade de um indivíduo avaliado e com resultado negativo ser realmente normal. O VPN aumenta à medida que a prevalência da doença diminui e a sensibilidade do teste aumenta. Ou seja, quando um teste é usado em uma população em que a prevalência é baixa, o valor preditivo negativo aumenta porque há menos resultados falso-negativos, uma vez que a probabilidade pré-teste é baixa⁸.

Para exemplificar, imaginemos um teste para coronavírus IgM e IgG, que chamaremos de A, cuja sensibilidade é de 99,9% e especificidade de 98%. Aplicando esse teste em duas cidades hipotéticas X e Y. Na cidade X, com 1.000 habitantes, ainda não houve circulação intensa do SARS-COV-2 e estudos de soroprevalência, mostram que apenas 1% da população teve contato com o vírus. Por outro lado, a cidade Y, com o mesmo tamanho populacional, apresentou grande circulação viral e a soroprevalência populacional é de 10%. Observa-se que quando o teste é aplicado na cidade X o VPP foi igual a 20% e o VPN de 99,9%. Já quando aplicado na cidade Y, o VPP passa a ser de 89,11% e o VPN de 98,88%. Nota-se que a prevalência influenciou bastante no VPP se comparadas as duas cidades.

Resumindo, ao interpretar um resultado de exame, não basta avaliar somente a qualidade do teste de forma isolada, mas também a probabilidade pré-teste da doença.

Se esta probabilidade pré-teste (influenciada pela prevalência e sintomatologia no momento da testagem como visto acima) for baixa, não é possível confiar no resultado positivo se sua especificidade não for alta. Lembrando, que o VPP aumenta se a probabilidade pré-teste e especificidade forem maiores.

Indicações dos testes sorológicos no diagnóstico da covid-19

Atualmente, é consenso que os testes sorológicos sejam usados no âmbito de inquéritos epidemiológicos em estudos populacionais para avaliação de soroprevalência. Ainda há muitas dúvidas em relação ao seu uso para fins

diagnósticos, tanto em pacientes sintomáticos quanto nos assintomáticos.

Indicações em pacientes sintomáticos

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)⁹ e Ministério da Saúde (MS)⁶ os testes sorológicos para COVID-19 não devem ser usados para diagnosticar infecção recente por SARS-CoV-2, pois se perderia uma janela diagnóstica importante, tendo em vista, que geralmente, os anticorpos são detectados em níveis mais altos a partir da segunda semana. Ou seja, esses testes têm utilidade limitada para o diagnóstico da COVID-19 na fase aguda. De acordo com Bastos et al.¹⁰ daqueles testados para COVID-19 dentro de uma semana após o início dos sintomas, em média 44% a 87% serão falsamente identificados como não tendo infecção. Ou seja, quando aplicados precocemente a chance de se obter um resultado falso negativo é muito grande.

De acordo com o CDC⁹, esses testes podem ser úteis para detectar a infecção por SARS-COV-2 em pacientes que já chegam com um quadro clínico mais prolongado (geralmente superior a oito dias de sintomas) em que não é mais indicada a realização do RT-PCR visto que sua sensibilidade se reduz conforme a carga viral decresce. Outra indicação é o seu uso na Testagem Sequencial, quando se aplica outro teste em sequencial com o objetivo de aumentar o valor preditivo, um exemplo é quando o RT-PCR é negativo e a sorologia IgM e IgA é solicitada, pois a sensibilidade combinada do teste molecular com o sorológico é superior ao do RT-PCR isolado, o que aumenta o valor preditivo negativo, ou seja, diminui a taxa de falsos negativos.

Quando usados nessas situações, o ideal é que o teste sorológico tenha alta sensibilidade para que se consiga excluir o diagnóstico de COVID-19. No entanto, mesmo que a estimativa de sensibilidade seja maior a partir da terceira semana, nesse ponto as taxas de falso negativos ainda são significativas. De acordo com Bastos et al.¹⁰, em pessoas com COVID-19 testadas três semanas após o início dos sintomas, o ELISA IgG classificará incorretamente 18% como não tendo sido infectadas e o LFIA IgG classificará incorretamente 30%.

Indicação em pacientes assintomáticos

A recorrência da COVID 19 parece ser muito incomum, o que sugere que a presença de anticorpos possa conferir pelo menos imunidade a curto prazo, prevenindo infecção⁹. Ainda há muitas dúvidas em relação a imunidade gerada na COVID-19 e o que se observa é que não está totalmente relacionada a presença de anticorpos contra a doença, até porque os anticorpos produzidos pela infecção não são neutralizantes¹ e começam a desaparecer após 60 dias¹¹. De acordo com o CDC⁹, apesar de não ser recomendada ainda a utilização dos testes sorológicos para determinar se um indivíduo está imune, estes poderiam ajudar a selecionar pessoas com o “passaporte da imunidade”, população previamente infectada com SARS-CoV-2 potencialmente protegidas de uma nova infecção e aptas a saírem do isolamento social. O ideal é que caso sejam usados com essa finalidade, os testes sorológicos tenham alta especificidade, para que se possa confiar nos resultados positivos, principalmente se aplicados em locais com baixa soroprevalência^{9, 22}. No entanto, deve-se ter cautela em usar esses testes em locais de atendimento para emitir esse “passaporte ou imunidade”. Por exemplo, se um teste sorológico, LFIA, for aplicado a uma população com uma prevalência de 10% de SARS-CoV-2, para cada 1.000 pessoas testadas, 31 que nunca tiveram COVID-19 serão informadas incorretamente de que são imunes, e 34 pessoas que tinham COVID-19 receberão informações incorretas de que nunca foram infectadas¹².

À medida que o isolamento social se estende e os casos da doença crescem mais pessoas têm recorrido aos testes sorológicos para saberem se foram acometidas pela infecção por SARS-COV-2. Ainda, alguns locais com intuito de garantirem um acesso “seguro” às pessoas que querem sair do isolamento para frequentar estabelecimentos e festas, têm optado por testar seus clientes na porta desses eventos. Esse tipo de testagem aleatória gera mais dúvidas do que ajuda, porque como explicado acima, devido à baixa qualidade dos testes

disponibilizados e poucos estudos ainda sobre a imunidade, não se recomenda o seu uso para garantir o “passaporte da imunidade” com o intuito de liberar as pessoas para frequentarem locais com aglomerações. Além disso, um resultado negativo não deve ser usado como critério para entrada em um estabelecimento como tem ocorrido em alguns locais, pois esse tipo de comportamento pode expor pessoas susceptíveis a pessoas que estão infectadas, mas que ainda se encontram dentro da janela imunológica, ou seja, que estão transmitindo a doença e ainda não apresentam anticorpos detectáveis. Dessa forma, esses testes, quando feitos no momento errado e com resultados mal interpretados, podem ajudar a disseminar a doença e a incentivar um comportamento de risco.

Casos os testes sejam feitos em pessoas assintomáticas, o ideal é que esses pacientes apresentem maior probabilidade pré-teste de terem sido realmente infectados (ex: contatos intradomiciliares de pacientes com diagnóstico de COVID 19). Em pacientes assintomáticos com probabilidade de infecção pré-teste baixa, o uso combinado de dois testes sequenciais, de marcas diferentes, pode aumentar de maneira significativa o VPP (estratégia denominada testagem ortogonal)²³. Como exemplificado na tabela 2, se um ensaio ortogonal de sensibilidade de 90% e especificidade de 95% aplicado em um local com prevalência populacional de 5%, um VPP de 95% pode ser alcançado se amostras inicialmente positivas forem testadas com um segundo ensaio ortogonal diferente, que também possui 90% de sensibilidade e 95% de especificidade. Observa-se que, mesmo com a variação da prevalência o uso combinado de dois testes ortogonais apresenta VPP maior quando comparado ao uso de um teste ortogonal isolado. Ou seja, com o uso de dois testes combinados, obtém-se resultados muito mais confiáveis e reduz-se os índices de erros diagnósticos^{9, 24}

TABELA 2- VPP, usando um ou dois testes ortogonais, pela prevalência de base na população testada.

| PREVALÊNCIA | VPP para um teste (SE = 90%, SP = 95%) | VPP para dois testes ortogonais (SE= 90%, SP = 95%) |
|-------------|---|---|
| 2% | 26,90% | 86,90% |
| 5% | 48,60% | 94,50% |
| 10% | 66,70% | 97,30% |
| 30% | 88,50% | 99,30% |

VPP = valor preditivo positivo SE = sensibilidade
SP = especificidade

Conclusão

Os testes sorológicos para SARS-CoV-2 estão em alta demanda, pela sua elevada disponibilidade em laboratórios e farmácias. São vários os tipos de testes em circulação e o que se observa atualmente é que, muitas vezes, esses testes são solicitados e interpretados de maneira incorreta. Ao se pedir um teste sorológico para COVID-19, além de levar em consideração a janela imunológica e o período de soroconversão, é necessário considerar as propriedades intrínsecas, probabilidade pré-teste e valor preditivo associado. O que se sabe até então é que, como a detecção de anticorpos contra o vírus ocorre de forma mais tardia e com maior sensibilidade após a primeira semana de sintomas, os testes que detectam anticorpos podem não ser úteis no cenário de uma doença aguda. Portanto, os testes sorológicos para SARS-CoV-2 são mais bem empregados no rastreamento de contatos (os testes baseados em RNA também podem ajudar); na vigilância sorológica nos níveis local, regional, estadual e nacional; e na identificação de quem já teve contato com o vírus e, portanto, pode (se houver imunidade protetora) ser imune. É extremamente necessário que seu uso seja feito de forma coerente por parte dos profissionais da saúde, pois seu uso inadequado pode gerar mais dúvidas do que certezas.

Declaração de conflito de interesses

Os autores do artigo afirmam que não se encontram em situações de conflito de interesse que possam influenciar o desenvolvimento do trabalho.

Referências

1. WIERSINGA, WJ; RHODES, A; CHENG, AC; PEACOCK, SJ; PRESCOTT, HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **Journal of the American Medical Association**, 2020.
2. PETRAMALE, C. **Testes diagnósticos para a identificação do vírus SARS-CoV-2 e para o diagnóstico da COVID -19**. 2020. Disponível em: < https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2020/05/anexo_ci_229_20.pdf > Acesso: 15 de Jul 2020
3. Ministério da Saúde. Acurácia dos testes diagnósticos registrados para COVID-19. **Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos estratégicos em Saúde**. Versão publicada em maio de 2020.
4. CHENG, M; PAPPENBURG, J; DESJARDINS, M; et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus 2. **Annals of Internal Medicine**. v.172, n.11,p. 726-734, 2020.

5. SETHURAMAN, N; JEREMIAH SS; RYO, A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. **Journal of the American Medical Association**. v. 323,n. 22, p. 2249–2251, 2020. [%89CNICA%20COVID.19%20N.%2006.20.%20Testes%20Laboratoriais.pdf](#) > Acesso: 15 Jul 2020
6. Ministério da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID 19. **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos estratégicos em Saúde**. Versão 3 publicada em abril de 2020.
7. Serological testing for SARS-CoV-2 antibodies. **Journal of the American Medical Association**. Disponível em: <<https://www.ama-assn.org/delivering-care/public-health/serological-testing-sars-cov-2-antibodies>> Acesso: 10, jun 2020
8. KAWAMURA, T. Interpretação de um Teste sob a Visão Epidemiológica. Eficiência de um Teste. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 79, n. 4, p. 437-41, 2002.
9. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing, **Centers for Disease Control and Prevention**, 2020. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>> Acesso: 10 jun. 2020.
10. BASTOS, LM; TAVAZIVA, G; ABIDI, SK; et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. **The British Medical Journal**. v. 370, 2020.
11. LONG, Q; TANG, X; SHI, Q; et.al Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. **Nature Medicine**. 2020.
12. PETRAMALE, C. **Testes rápidos para o diagnóstico da COVID -19**. Nota Técnica. 2020. Disponível em: <<https://saude.es.gov.br/Media/sesa/coronavirus/Notas%20T%C3%A9cnicas/NOTA%20T%C3>
13. SINHA, N; BALAYLA, G. Bateria sequencial de testes para COVID-19 para maximizar o valor preditivo negativo antes de operações. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. vol.47, Julho 2020.
14. DIAS, VMCH; CARNEIRO, M; MICHELIN, L; VIDAL, CFL; COSTA, LATJ; FERREIRA, CES. Testes sorológicos para COVID-19: Interpretação e aplicações práticas. **Journal of infection control**. Vol.9, Num. 2, Abr/Jun 2020.
15. XAVIER, AR; SILVA, JS; ALMEIDA, JPCL; CONCEIÇÃO, JFF; LACERDA, GS; KANAAN, S. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. vol. 56, Jul 2020.
16. OLIVEIRA, BA; OLIVEIRA, LC; SABINO, EC; OKAY, TS. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. **Revista de Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. vol.62, Jun 2020.
17. CORMAN, VM; LANDT, O; KAISER, M; MOLENKAMP, R; MEIJER, A; CHU, DKW, et. al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Journal Euro Surveill**. vol. 25 (3), Jan 2020.
18. DEEKS, JJ; DINNES J; TAKWOINGI, Y; et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, vol 6, Jun 2020.
19. YOUNES, N; AL-SADEQ, DW; AL-JIGHEFEE, H; et al. Challenges in Laboratory

- Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. **Viruses**, vol 12, Mai 2020.
20. ZAINOL, RZ; OTHMAN, SN; ABDUL, MN; ALI, UK; WONG, KK. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. **Malaysian Journal of Pathology**. vol 42, Abr 2020.
21. DINNES, J; DEEKS, JJ; ADRIANO, A; et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. vol 8, Ago 2020.
22. World Health Organization (WHO). Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. **Interim guidance**. 21 March 2020. Disponível em:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf. Acesso 24 out 2020.
23. Diretrizes provisórias para testes de anticorpos COVID-19. **Centers for Disease Control and Prevention**, 2020. Disponível em:<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>. Acesso 24 out 2020.
24. Usando testes de anticorpos para COVID-19. **Centers for Disease Control and Prevention**, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests.html>. Acesso 24 out 2020.
25. SINGH, SP; PRITAM, M; PANDEY, B; YADAV, TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. **Journal of medical virology**. Jul 2020.