

NOTA ORIENTATIVA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE COVID-19 CEVS/SES-RS

Porto Alegre, 10 de junho de 2021.

ASSUNTO: **Aplicabilidade e Limitações dos Testes Laboratoriais disponíveis para o diagnóstico da COVID-19**

PÚBLICO-ALVO: Profissionais de saúde e População em geral

IMPORTANTE: O conhecimento sobre a transmissibilidade, a gravidade e outros recursos associados ao SARS-CoV-2 é dinâmico e as investigações estão em andamento em todo o mundo. As recomendações desta nota podem ser refinadas e atualizadas à medida que mais informações estiverem disponíveis.

1) VISÃO GERAL SOBRE OS TESTES LABORATORIAIS DISPONÍVEIS:

Existem, basicamente, dois tipos de testes disponíveis para o diagnóstico laboratorial da COVID-19: testes para identificar uma **infecção atual** e testes para identificar uma **infecção passada**.

Testes para identificar uma infecção atual: são os testes que detectam **material genético** do vírus (testes de **biologia molecular**, como o **RT-PCR** ou **RT-LAMP**) ou ainda, que detectam **proteínas virais**, como os **Testes de Antígenos** (estes estão disponíveis amplamente na forma de **Testes Rápidos**, ou **testes laboratoriais remotos - TLR**). A coleta para estes testes é realizada através de *swab* (cotonete) nasal ou nasofaríngeo.

Testes para identificar uma infecção passada: são os chamados **testes sorológicos**, OU **testes de anticorpos** produzidos contra a infecção (podendo ser oriundos de infecção passada ou imunização prévia). Estes anticorpos podem ser de diferentes tipos (IgA, IgM ou IgG, e neutralizantes) e **não estão diretamente relacionados a uma infecção aguda, transmissibilidade ou ainda, proteção contra novas infecções**. A coleta para estes testes é realizada através de sangue total (punção digital - ponta do dedo) ou soro (coleta de sangue). Podem ser realizados por metodologias que requerem estrutura laboratorial ou na forma de Testes Rápidos (testes laboratoriais remotos - TLR).

IMPORTANTE: TESTES DE ANTICORPOS NÃO DEVEM SER UTILIZADOS PARA DETERMINAR UMA INFECÇÃO ATUAL OU DETERMINAR CONDUTAS DE ISOLAMENTO. TAMBÉM NÃO DEVEM SER UTILIZADOS PARA AVALIAR EFETIVIDADE DE VACINAS, UMA VEZ QUE NÃO HÁ CORRELAÇÃO DE PROTEÇÃO DEFINIDA PARA O SARS-COV-2.

2) QUEM DEVE REALIZAR TESTE PARA IDENTIFICAR UMA INFECÇÃO ATUAL?

- Qualquer pessoa com sintomas suspeitos de COVID-19 (Síndrome Gripal ou Síndrome Respiratória Aguda Grave);
- Em determinadas situações, a depender da disponibilidade local de testes, pessoas assintomáticas que tiveram contato próximo com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19; ? Sugestão: contatos próximos com casos suspeitos ou confirmados para COVID-19, a depender da avaliação da vigilância epidemiológica ou conforme orientação técnica específica.

3) QUEM NÃO DEVE REALIZAR TESTE DE INFECÇÃO ATUAL?

- Pessoas que tiveram COVID-19 nos últimos 90 dias e se recuperaram não –tem indicação de fazer um novo teste, desde que tenham permanecido sem sintomas neste período;
- À exceção de pacientes imunossuprimidos ou graves em situações específicas, as pessoas não devem ser re-testadas para avaliar retorno ao trabalho ou liberação do isolamento. A decisão para liberação do isolamento deve ser baseada em sintomas.

4) O QUE FAZER COM O RESULTADO DE TESTE PARA INFECÇÃO ATUAL?

- Resultado **positivo (ou detectável)**: isolar-se das outras pessoas, preferencialmente também dentro da sua residência, tomando cuidados como:
 - Monitorar sintomas. Se você tiver um sinal de agravamento (por exemplo dificuldade para respirar), procure atendimento médico de emergência imediatamente;
 - Ficar em um cômodo separado dos outros membros da família/residentes, se possível;
 - Usar um banheiro separado, se não for possível, orienta-se utilizar lixeiras separadas para evitar contato com secreções. Realizar a higienização freqüente do ambiente, de maçanetas e outros.
 - Não dividir dormitórios e camas com outros membros da família/residentes, se possível
 - Minimizar ao máximo o contato com outros membros da família e animais de estimação
 - Não compartilhar utensílios domésticos pessoais, como xícaras, toalhas e utensílios
 - Usar máscara quando estiver perto de outras pessoas, se possível

- O período de isolamento dependerá:
 - Se sintomas leves (Síndrome Gripal), o isolamento deverá ocorrer por **10 dias a partir do início dos sintomas, e 24h sem sintomas** (sem febre, sem uso de medicamentos antitérmicos e sem sintomas respiratórios);
 - Se casos graves hospitalizados (SRAG) o isolamento deverá ocorrer por 20 dias a partir do início dos sintomas e avaliação da melhora clínica pelo médico assistente;
 - Indivíduos imunossuprimidos deverão ser isolados também por no mínimo 20 dias, devendo a conduta também ser avaliada individualmente
 - As pessoas que moram com você ou que tiveram contato próximo deverão ficar isoladas por **14 dias** após o início dos seus sintomas ou a partir do último dia de contato com você (quarentena). Este afastamento mais prolongado é importante para observar se eles desenvolverão sintomas neste período, considerando que o **período de incubação** do SARS-CoV-2 é estimado em até 14 dias e **as pessoas podem iniciar a transmissão a outras a partir de 2 dias antes da manifestação dos sintomas**.
 - Este período poderá ser reduzido para 7 dias após o último contato com o caso, se os indivíduos contactantes forem testados e o resultado for negativo ou não detectável (considerando que o teste tenha sido realizado no mínimo no 5º dia após o último contato, desta forma, esta possibilidade não se aplica aos contatos domiciliares). Essa abordagem deve ser utilizada para aumentar a adesão ao afastamento pelos indivíduos, mas deve-se orientar que os contatos reforcem todas as medidas de proteção neste período remanescente.
 - O contato próximo é definido como:
 - alguém que esteve em contato próximo e continuado com um caso confirmado por RT-PCR ou Teste de Antígeno, considerando o período correspondente a partir de 2 dias antes do início dos sintomas do caso confirmado, no mesmo ambiente fechado (sala, dormitório, veículo de trabalho, entre outros), em período superior a 30 minutos, sem o distanciamento interpessoal de no mínimo 1,5 metro e **sem o uso de máscara ou uso incorreto**.
- Resultado **negativo (ou não detectável)**: significa que você não estava infectado no momento da coleta do teste. Qualquer teste diagnóstico possui limitações, e se, após o resultado do teste você iniciar sintomas ou tiver tido contato próximo com alguém confirmado, ainda poderá estar infectado, mesmo que o teste não tenha sido capaz de detectar o vírus naquele momento.

Obs.: **Adquirir somente produtos aprovados pela ANVISA**. A listagem de produtos para diagnóstico *in vitro* aprovados para uso no país está disponível em:
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/produtos-parasaude/coronavirus/produtos-diagnostico>

CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

Adicionalmente, deve-se observar a exigência da OMS para as características dos testes a serem utilizados: que tenham no mínimo 80% de sensibilidade (identifiquem corretamente ao menos 80% das pessoas infectadas) e 97% de especificidade (excluem a infecção de pelo menos 97% das pessoas não infectadas).

Quadro I: Diferenças entre os testes laboratoriais disponíveis.

Metodologia	Objetivo	Período de coleta	Tipo de amostra	Vantagens	Desvantagens
RT-qPCR	Auxílio diagnóstico na fase aguda da doença (doença ativa)	Pacientes com Síndrome gripal: entre o 1º e o 8º dia de sintomas.	Amostra de nasofaringe ou orofaringe.	Método mais sensível disponível, considerado padrão-ouro. Normalmente não precisa ser repetido para confirmar resultados.	Tempo de resposta mais longo. Maior custo. O resultado do teste pode permanecer detectável por até 90 dias em alguns indivíduos, não estando relacionado com doença aguda ou infectividade, nestes casos.
		Pacientes Internados com SRAG: a qualquer momento	Amostras de nasofaringe ou do trato respiratório inferior.		
Teste rápido de antígeno (TR-Ag)	Auxílio diagnóstico na fase aguda da doença (doença ativa)	1º ao 8º dia de sintomas.	Amostra de nasofaringe ou orofaringe.	Tempo de resposta curto, permitindo a rápida identificação de pessoas infectadas e evitando transmissão. Menor custo.	Maior possibilidade de resultados falso-negativos, neste caso, necessitando de testes de confirmação.
Testes sorológicos laboratoriais (Elisa, Clia ou Eclia)	Auxílio diagnóstico na fase tardia da doença (doença passada)	Após o 14º dia do início dos sintomas.	Amostras de soro.	Pode identificar infecções em momentos tardios, em que a carga viral já estará mais baixa (sendo útil em alguns casos para diagnóstico de SRAG em pessoas não vacinadas e SIM-P).	Baixa sensibilidade. Requerem estrutura laboratorial para execução e não são úteis para interromper cadeias de transmissão.
Teste rápido de anticorpo	Auxílio diagnóstico na fase tardia da doença (doença passada)	Após o 14º dia do início dos sintomas.	Amostras de sangue total, soro ou plasma.	Tempo de resposta curto e baixo custo para diagnóstico tardio de infecções.	Baixa sensibilidade. Acurácia e aplicabilidade limitadas e não são úteis para quebrar cadeias de transmissão.

5) COMO UTILIZAR TESTES RÁPIDOS DE ANTÍGENO?

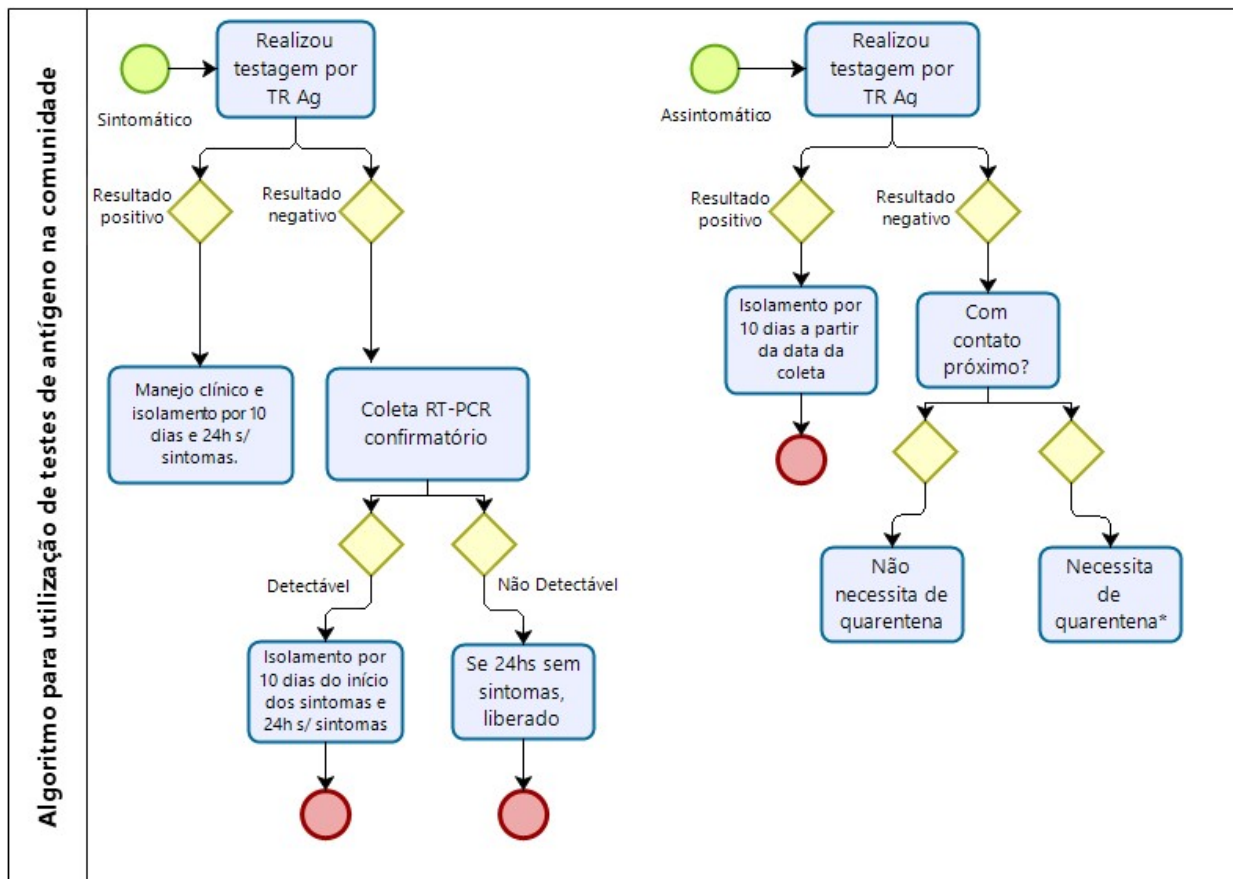
Considerando a ampla quantidade de testes rápidos de antígeno disponíveis atualmente, devido ao seu baixo custo, fácil execução e acesso, há muitas dúvidas com relação à aplicabilidade destes testes. A utilização destes e os desdobramentos frente aos resultados dependem, da avaliação do contexto em que serão utilizados (prevalência da doença no local, se o indivíduo é sintomático e avaliação de contatos próximos). Além de ser necessário levar em consideração as características de sensibilidade e especificidade de cada fabricante.

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS - a detecção baseada em TR de antígeno deve ser priorizada para diagnóstico da infecção pelo vírus da COVID-19 em casos sintomáticos, sobretudo em ambientes onde os testes moleculares (por exemplo, RT-PCR) são limitados, indisponíveis, ou quando disponíveis, apresentam tempos de resposta muito longos. Sua utilização deve ser priorizada para casos suspeitos leves ou ambulatoriais e, eventualmente, para contatos assintomáticos de pacientes confirmados.

Em uma situação de alta prevalência, indivíduos sintomáticos ou que tiveram contato próximo com um caso confirmado tem um alto valor preditivo positivo, desta forma, um resultado positivo não necessita de um teste adicional confirmatório, de modo que este teste confirma o caso. Por outro lado, um resultado negativo em um indivíduo sintomático deve ser confirmado por teste molecular se permanecer a suspeita clínica (considerar a realização de um novo teste de antígeno em 24-48h apenas na impossibilidade de coleta para um teste molecular).

A forma de execução dos testes dependerá da marca de teste utilizada, e deverá ocorrer de acordo com as orientações do fabricante. As recomendações quanto aos desdobramentos frente aos resultados dos testes estão dispostas na Figura 1.

Figura 1: Algoritmo para utilização de testes rápidos de antígeno na comunidade.



* A quarentena poderá ser reduzida de 14 para 7 dias (após o último contato com o caso confirmado) se o indivíduo for testado no mínimo no 5º dia após o último contato com o caso. Nestas situações, o indivíduo deve ser orientado a reforçar as medidas protetivas como uso de máscara e isolamento social no período remanescente. A possibilidade de redução da quarentena não se aplica aos contatos domiciliares uma vez que o contato e o risco de transmissão são contínuos.

Obs.: A possibilidade de utilização de testes de antígeno em assintomáticos não está recomendada atualmente pela SES/RS, mas o algoritmo prevê a melhor utilização possível para os locais que adotarem esta estratégia.

REFERÊNCIAS

1. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 07/2021/SEI/GRECS/GGTES/DIRE1/ANVISA. Orientação para a realização de testes rápidos, do tipo ensaios imunocromatográficos, para a investigação da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-7-de-2021.pdf>
2. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Nota Técnica nº 33/2021/SEI/GEVIT/GGTPS/DIRE3/ANVISA. Informações sobre os produtos para diagnóstico in vitro para detecção de anticorpos neutralizantes contra o vírus SARS-cov-2. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/produtos-para-a-saude/notas-tecnicas/nota26/04/2021>.
3. CDC. Center for Disease Control and Prevention. COVID-19 Testing Overview. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>
4. CDC. Center for Disease Control and Prevention. Antigen Tests Guidelines. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
5. WHO. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: Interim Guidance. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334253/WHO-2019-nCoV-Antigen_Detection-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y