

Aspectos gerais das técnicas laboratoriais para o diagnóstico da COVID-19

General aspects of laboratory techniques for the diagnosis of COVID-19

Aspectos generales de las técnicas de laboratorio para el diagnóstico de COVID-19

Recebido: 24/08/2020 | Revisado: 02/09/2020 | Aceito: 05/09/2020 | Publicado: 07/09/2020

Geise Raquel Sousa Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6444-7800>

Faculdade Pitágoras, Brasil

E-mail: geise.raquel@hotmail.com

Huderson Macedo de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2786-6253>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: huderson19@hotmail.com

Maurício Almeida Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9752-5035>

Faculdade Pitágoras, Brasil

E-mail: mauriciocferraz@hotmail.com

Maria Madalena Corrêa Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8459-6849>

Faculdade Pitágoras, Brasil

E-mail: madalena_98@outlook.com.br

Camila Vitória Pinto Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5795-5236>

Faculdade Pitágoras, Brasil

E-mail: camilateixeira096@outlook.com.br

Ianca Ellen dos Santos Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0285-315X>

Faculdade Pitágoras, Brasil

E-mail: iancaellenfarmacia@gmail.com

Wellyson da Cunha Araújo Firmo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6979-1184>

Faculdade Pitágoras, Brasil

E-mail: well_firmo@hotmail.com

Resumo

O SARS-CoV-2 é um novo vírus de origem desconhecida que surgiu na China em dezembro de 2019. A realização do diagnóstico é complexa e envolve a necessidade de compreensão quanto aos tipos de testes e suas peculiaridades. Há dois testes diagnósticos disponíveis no momento: o molecular e o imunológico (também chamado sorológico). Cada um possui as suas características específicas. Diante desse contexto, o presente trabalho teve como objetivo descrever os aspectos gerais das técnicas empregadas no diagnóstico da COVID-19. Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica de cunho descritivo e com abordagem quantitativa nas bases de dados do Scielo, Lilacs, Google Acadêmico e através do Portal de Pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A sensibilidade dos testes para detecção de anticorpos por diferentes técnicas variou entre 81,5% e 88,6%, e a especificidade variou entre 90,6% e 100%. Estudos avaliando a sensibilidade do RT-PCR em relação a critérios diagnósticos identificaram sensibilidade de 44,2% para amostras coletadas por swab de orofaringe e 76,9% quando a amostra utilizada foi o escarro. A avaliação da acurácia diagnóstica de testes de amplificação de partículas virais aplicados na modalidade point-of-care evidenciou sensibilidade de 90% e especificidade de 100%, em relação ao RT-PCR. Os testes sorológicos, parecem apresentar boa sensibilidade e especificidade, quando aplicados em fase mais tardia da infecção. Em fases precoces da infecção, apresentam alta taxa de resultados falsos negativos. Entretanto, até à presente data é indicado a realização do teste de RT-PCR para o diagnóstico definitivo da COVID-19.

Palavras-chaves: Covid-19; Diagnóstico da covid-19; SARS-CoV-2.

Abstract

SARS-CoV-2 is a new virus of unknown origin that appeared in China in December 2019. The diagnosis is complex and involves the need to understand the types of tests and their peculiarities. There are two diagnostic tests available at the moment: the molecular and the immunological (also called serological). Each has its own specific characteristics. Given this context, the present study aimed to describe the general aspects of the techniques used in the diagnosis of COVID-19. This is a descriptive bibliographic review study with a quantitative approach in the databases of Scielo, Lilacs, Google Scholar and through the Research Portal of the Virtual Health Library (VHL). The sensitivity of tests for the detection of antibodies by different techniques varied between 81.5% and 88.6%, and specificity varied between 90.6% and 100%. Studies evaluating the sensitivity of RT-PCR in relation to diagnostic criteria identified sensitivity of 44.2% for samples collected by oropharyngeal swab and 76.9% when

the sample used was sputum. The assessment of the diagnostic accuracy of viral particle amplification tests applied in the point-of-care modality showed a sensitivity of 90% and specificity of 100%, in relation to RT-PCR. Serological tests seem to have good sensitivity and specificity when applied at a later stage of the infection. In the early stages of infection, they have a high rate of false negative results. However, to date, the RT-PCR test is indicated for the definitive diagnosis of COVID-19.

Keywords: Covid-19; Diagnosis of Covid-19; SARS-CoV-2.

Resumen

SARS-CoV-2 es un nuevo virus de origen desconocido que apareció en China en diciembre de 2019. El diagnóstico es complejo e implica la necesidad de comprender los tipos de pruebas y sus peculiaridades. Hay dos pruebas de diagnóstico disponibles en este momento: la molecular y la inmunológica (también llamada serológica). Cada uno tiene sus propias características específicas. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo describir los aspectos generales de las técnicas utilizadas en el diagnóstico de COVID-19. Se trata de un estudio de revisión bibliográfica descriptiva con enfoque cuantitativo en las bases de datos de Scielo, Lilacs, Google Scholar y a través del Portal de Investigación de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). La sensibilidad de las pruebas para la detección de anticuerpos por diferentes técnicas varió entre el 81,5% y el 88,6%, y la especificidad varió entre el 90,6% y el 100%. La evaluación de la exactitud diagnóstica de las pruebas de amplificación de partículas virales aplicadas en la modalidad point-of-care mostró una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%, en relación a la RT-PCR. Las pruebas serológicas parecen tener una buena sensibilidad y especificidad cuando se aplican en una etapa posterior de la infección. En las primeras etapas de la infección, tienen una alta tasa de resultados falsos negativos. Sin embargo, hasta la fecha, la prueba de RT-PCR está indicada para el diagnóstico definitivo de COVID-19.

Palabras claves: Covid-19; Diagnóstico de Covid-19; SARS-CoV-2.

1. Introdução

Coronavírus é um vírus zoonótico, da família Coronaviridae e apresentam-se como vírus de RNA amplamente variados, sentido positivo e de fita simples. Isolados pela primeira vez em 1937, esta é uma família de vírus que causam infecções respiratórias. Os tipos de coronavírus conhecidos até o momento são: alfa coronavírus HCoV-229E e alfa coronavírus

HCoV-NL63, beta coronavírus HCoV-OC43 e beta coronavírus HCoV-HKU1, SARS-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave ou SARS), MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio ou MERS). Um novo coronavírus humano, descrito pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, surgiu em dezembro de 2019, em Wuhan, China. Além dos coronavírus SARS-CoV e MERS-CoV, o mundo estaria lidando com um novo vírus, o qual pode causar uma síndrome respiratória aguda grave, que foi descrita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como COVID-19, sendo atualmente responsável por uma pandemia no mundo (Neville et al., 2020; Lima, 2020).

A transmissão do novo coronavírus tem ocorrido de forma avassaladora em muitos países sendo responsável por muitas mortes em todo o mundo. No Brasil, os cenários para a COVID-19 foram alarmantes. Com a rápida disseminação, até 28 de março de 2020, foram confirmados 3.904 casos no Brasil, com 114 mortes, perfazendo um total de 2,4% de letalidade, no entanto, os dados atuais referentes aos números de casos no Brasil podem estar subnotificados. A região Nordeste concentra o segundo maior número de casos de infecções, e apresenta uma crescente curva no número de hospitalizações e óbitos ocasionados pelo SARS-CoV-2. (Bastos et.al, 2020; Netto & Correa, 2020)

A transmissão do vírus de pessoa para pessoa se dá por gotículas, quando o vírus é conduzido em pequenas gotículas oriundas do nariz e boca de pessoas infectadas ao falar, exalar, tossir ou espirrar. A infecção também pode ocorrer quando um indivíduo toca superfícies ou objetos contaminados e, dessa forma, toca seus olhos, nariz ou boca. Acredita-se que o período de incubação de SAR-COV-2 é de 14 dias, com uma média de 4 a 6 dias, embora existam relatos de períodos de incubação de até 24 dias. (Bai et al., 2020).

Em pacientes sintomáticos, as manifestações clínicas da doença frequentemente iniciam em menos de uma semana como febre, tosse, congestão nasal, fadiga e outros sinais de infecções do trato respiratório superior. Presença de sintomas gastrointestinais como náusea ou vômito também foram relatadas. Infecções assintomáticas foram relatadas em crianças. A parcela de pessoas infectados por SARS-CoV- 2 que se apresentam assintomáticos ao longo do curso da infecção ainda não está completamente esclarecida (Chan et al., 2020)

Os dois tipos de testes disponíveis, são: o molecular e o imunológico (sorológico). Os testes moleculares caracterizam-se pela amplificação do RNA da COVID-19 a partir de espécimes biológicos coletados de Nasofaringe e orofaringe. O momento ideal de coleta situa-se entre o 4º e 8º dia do início dos sintomas. Pela sua alta sensibilidade, especificidade tem sido utilizada como “Padrão Ouro” (a melhor escolha), para diagnóstico de infecção na fase

aguda. Os testes com pesquisa de antígenos da COVID-19 podem ser utilizados para diagnóstico na fase aguda da doença (janela do 2º-7º dia após início dos sintomas), ainda não possui sensibilidade e especificidade desejada. Podem ser utilizados na indisponibilidade dos testes moleculares, ou quando este for negativo (ex.: coleta inapropriada ou fora da janela ideal do 4º-8º dia após início dos sintomas) (Serviço, 2020).

O diagnóstico laboratorial para identificação do vírus SARS-CoV2 é executado por meio da técnica molecular de RT-PCR em tempo real e sequenciamento parcial ou total do genoma viral. De acordo com Xie et al. (2020) os pacientes com provável infecção por SARS-CoV-2 podem apresentar resultados iniciais negativos na RT-PCR, por diversas razões, mas principalmente pela extração inadequada de ácido nucleico e a insuficiência de material celular para a detecção do vírus

A chegada do novo vírus coloca à prova a estrutura de vigilância existente no país, portanto a rápida dispersão da COVID-19 tem mostrado quão frágil é o sistema de saúde e como são necessárias as resolutivas por parte dos governos locais e estaduais. Onde há mais casos notificados, espera-se um aumento gradual na diligência pelos serviços de saúde, sobretudo em se tratando de leitos hospitalares nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) para suporte ventilatório mecânico nos quadros com síndrome respiratória aguda. Posto isso, cabe verificar as regiões com mais vulnerabilidade, avaliar recursos necessários e aprimorar os serviços já existentes para ter uma resposta favorável do sistema de saúde, tanto em âmbito regional quanto local (Rache et.al, 2020).

Diante desse contexto, o presente trabalho teve como objetivo descrever os aspectos gerais das técnicas laboratoriais empregadas para o diagnóstico da COVID-19.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica de cunho descritivo e com abordagem quantitativa, de acordo com a metodologia de Pereira (2018). A pesquisa foi realizada em bases de dados do *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), na Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Google Acadêmico e através do Portal de Pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e livros.

Utilizaram-se descritores retirados da base de Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), sem cruzamentos entre eles, sendo assim, aplicaram-se os descritores: COVID-19, Diagnóstico Laboratorial da COVID-19, SARS-CoV-2. O estudo teve como critérios de inclusão, artigos publicados em periódicos internacionais e nacionais, nos idiomas inglês,

espanhol e português, publicados no período de janeiro de 2020 à agosto de 2020. E todos aqueles que não se enquadraram nesses critérios, foram excluídos. Foram encontrados 923 artigos. O Quadro 1 a seguir mostra os artigos encontrados nas bases.

Quadro 1. Número de artigos recuperados segundo a base de dados.

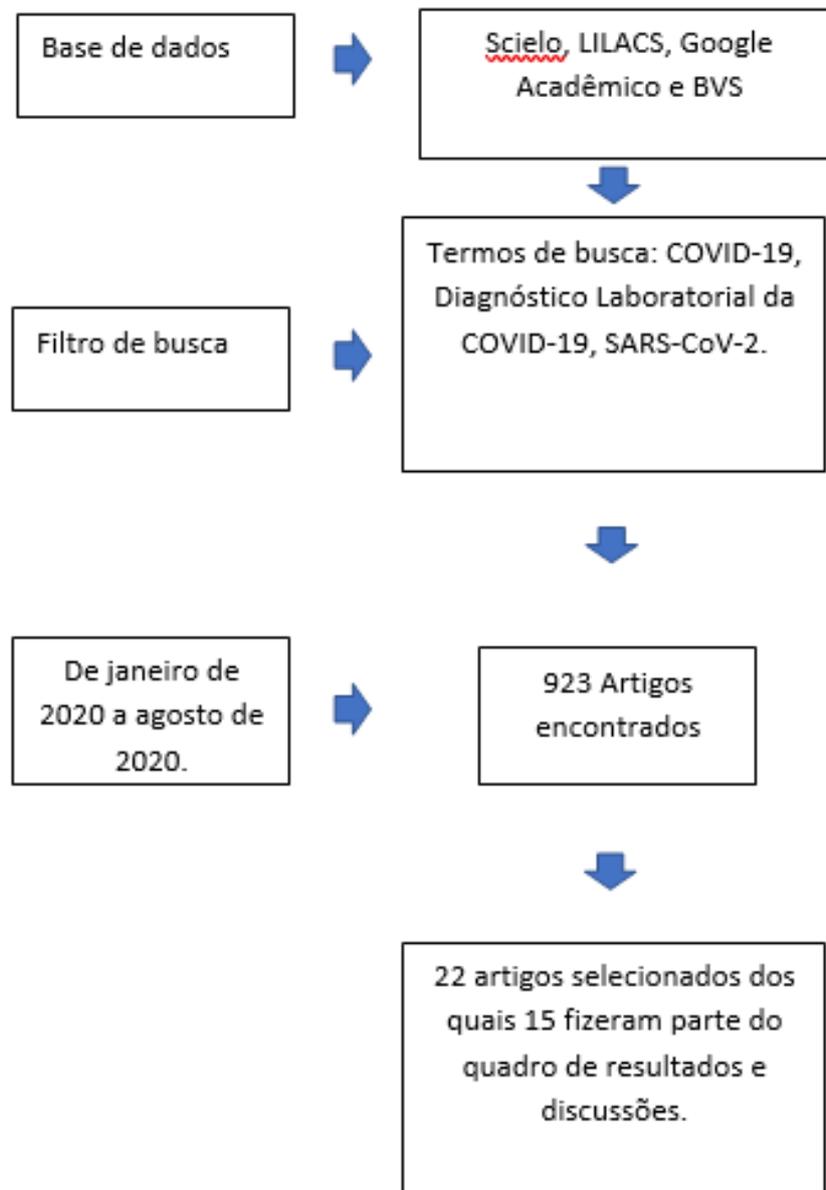
Base de dados	Número de artigos
Scielo	213
LILACS	231
BVS	183
Google Acadêmico	296
Total	923

Fonte: Autores (2020).

A partir do banco de dados eletrônicos foram encontrados os seguintes artigos: 213 na base Scielo, 231 LILACS, Google Acadêmico 296 e 183 na BVS, totalizando 923 artigos para participarem da seleção e identificação dos artigos de interesse Figura 1.

Para a identificação dos trabalhos de interesse para estudos foi realizada a leitura do título e dos resumos dos artigos encontrados, sendo este o critério de elegibilidade. Foram desconsiderados todos aqueles que não contemplavam o tema.

Figura 1. Fluxograma, estratégia de busca de artigos.



Fonte: Autores (2020).

3. Resultados e Discussão

As buscas nas bases de dados resultaram em 923. Após a remoção de 793 duplicatas, 130 referências foram consideradas e avaliadas com base no título e resumo. Na segunda etapa de seleção, 22 referências foram avaliadas na íntegra, 108 foram excluídas porque não apresentavam dados confiáveis ao tema proposto. Ao final, 22 estudos foram incluídos nesta síntese, sendo 20 estudos com resultados disponíveis e 2 estudos em andamento.

A observação inicial dos estudos apresentou como as principais técnicas laboratoriais para o diagnóstico da COVID-19 empregadas atualmente, a técnica de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) e testes rápidos sorológicos validados pelas instituições de referências. A técnica RT-PCR é a técnica mais recomendada e considerada o padrão ouro, sendo o método de referência no Brasil para o diagnóstico laboratorial da COVID-19 para estabelecimentos de saúde pública.

O estudo apontou que não existem dados na literatura brasileira suficientes para que se tenha exata noção quanto à sensibilidade e especificidade dessa metodologia no país. Apenas como referência, podem ser descritas taxas de sensibilidade (resultados verdadeiramente positivos na presença da doença).

Foram analisados dois estudos comparando a acurácia diagnóstica do RT-PCR em relação a critérios diagnósticos, como os propostos pela OMS, dois estudos comparando a acurácia de técnicas de PCR aplicadas na modalidade point of care (LAMP-PCR) com RT-PCR, um estudo para detecção de antígeno viral, e um estudo comparando diferentes técnicas para a realização do RT-PCR entre si. (Quadro2).

Quadro 2. Características dos estudos incluídos avaliando a acurácia de técnicas diagnósticas envolvendo a amplificação de partículas virais.

Autores	População (n)	Teste interesse	Teste referência	Resultados
Broughton 2020	Participantes doença confirmada (n=6) Participantes com outras infecções respiratórias (n=7) Participantes saudáveis (n=5)	RT-LAMP (swab nasofaringe e orofaringe)	RT-PCR (swab nasofaringe e orofaringe)	Sensibilidade: 90% Especificidade: 100%
	Participantes com	Teste rápido para detecção		

Diao 2020	quadro suspeito da Covid-19 (n= 239)	de partículas virais em swab de nasofaringe (ensaio imunocromatográfico por fluorescência)	RT-PCR	Sensibilidade: 68% Especificidade: 100%
Lin 2020	Participantes com suspeita da Covid-19 (n=52)	RT-PCR (swab de orofaringe escarro)	Critérios diagnósticos da OMS	Swab de orofaringe: Sensibilidade:44,2% Escarro: Sensibilidade:76,9%
Liu 2020	Participantes com doença confirmada ou suspeita (n=238) Participantes internados por outras causas (n=70) Doadores saudáveis (n=50)	RT-PCR	Diagnóstico clínico de acordo com diretrizes chinesas.	Sensibilidade: 64,3%
Xiang 2020	Participantes internados com doença confirmada (235 amostras, n não informado) Indivíduos saudáveis (n=35)	RT-PCR	Critérios diagnósticos propostos pela OMS	Sensibilidade: 51,9%

Yan 2020	Participantes com pneumonia e suspeita de Covid-19 (n=130)	RT-LAMP (swab e lavado broncoalveolar)	RT-PCR (swab e lavado broncoalveolar)	Sensibilidade: 100% (IC 95%: 92.3 – 100) Especificidade: 100% (IC 95%: 93.7 - 100)
----------	--	--	---------------------------------------	---

Fonte: Pachito (2020).

Os estudos avaliando a sensibilidade do RT-PCR identificaram sensibilidade de 44,2% para amostras coletadas por swab de orofaringe e 76,9% quando a amostra utilizada foi o escarro. Nestes estudos foram utilizados como referência os critérios diagnósticos da OMS. Quando utilizados os critérios diagnósticos das diretrizes chinesas, como referência, a sensibilidade encontrada foi de 64,3%. Um estudo adicional utilizou critérios diagnósticos não especificados e encontrou a sensibilidade de 56,3% para o RT-PCR (Quadro 2).

A avaliação da acurácia diagnóstica da técnica RT-LAMP em swab de orofaringe e nasofaringe evidenciou sensibilidade de 90% e especificidade de 100%, em relação ao RT-PCR realizado nos mesmos tipos de amostra. Quando comparado a duas amostras de RT-PCR, a sensibilidade encontrada foi de 80% (IC95% 44 a 98%) e quando utilizadas as amostras de swab faríngeo e lavado broncoalveolar para a realização do RT-LAMP e do RT-PCR, a sensibilidade encontrada foi de 100% (IC95% 92,3 a 100%) e a especificidade de 100% (IC95% 97,3 a 100%)

Outros estudos incluídos se referem a diferentes estratégias para a coleta de material biológico para a realização de testes de PCR, comparadas entre si. Foram identificados dois estudos, sendo um estudo comparando amostras coletadas pelos próprios participantes em relação às amostras coletadas pelos profissionais da saúde e outro comparando swab de língua ao swab faríngeo (Quadro 3).

Quadro 3. Características dos estudos incluídos avaliando diferentes estratégias para a coleta de material biológico para os testes de PCR.

Autores	População (n)	Teste interesse	Resultados
Tu 2020	Participantes com sintomas de infecção respiratória (n=504)	Amostras coletadas pelo próprio paciente (swab nasal, cornetos médios e língua)	Sensibilidade das amostras coletadas pelos pacientes: swab língua: 89,8% (IC 95%: 80,2-100,0) swab nasal: 94,0 (IC 95%: 84,6- 100,0) cornetos médios: 96,2 (IC 95%: 87,7-100,0)
Ye 2020	Participantes com quadro suspeito de Covid-19 (n= 91)	Coleta de amostra por swab lingual para RT-PCR	Swab de língua aumentou a detecção de casos positivos, apenas quando múltiplos profissionais foram envolvidos na coleta (35,6% versus 33,3%).

Fonte: Pachito (2020).

No estudo conduzido por Ye e colaboradores [Ye 2020], observou-se amostras coletadas com swab de língua foram comparadas às amostras coletadas com swab faríngeo para a realização de RT-PCR, em dois grupos de participantes (Quadro 3). O primeiro grupo de pacientes foi composto por 46 pacientes que tiveram amostras coletadas por um único profissional de enfermagem. Dentre estes pacientes, 54,3% testaram positivo para RT-PCR, sendo que 54,3% tiveram testes positivos no swab de faringe e 36,9% testaram positivo para o swab de língua. Todos os pacientes com swab de língua positivos apresentaram testes positivos para o swab de faringe.

O segundo grupo de pacientes foi composto por 45 pacientes que tiveram amostras coletadas por múltiplos profissionais de enfermagem. Dentre os participantes, 48,9% foram

diagnosticados com infecção pelo SARS-CoV-2 por RT-PCR. Entretanto, houve uma taxa maior de detecção com o swab de língua em relação ao swab de faringe (35,6% versus 33,3%, respectivamente). Apenas 45,5% dos participantes tiveram pelo menos um teste positivo.

No estudo de Tu e colaboradores, a coleta do material pelo próprio paciente, por meio de swab nasal, corneto médio e língua, foi comparada à coleta por swab de nasofaringe realizada por profissionais da saúde. Os testes de RT-PCR realizados nas amostras coletadas pelos pacientes apresentaram sensibilidade de 89,8% para o swab de língua; 94% para o swab nasal e 96,2% para o swab de cornetos médios.

Os estudos que avaliaram testes sorológicos foram realizados em laboratório ou no próprio local do atendimento, como point of care, empregando técnicas como ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), CLIA (chemiluminescence immunoassay), GICA (colloidal gold-immunochromatographic) ou MCLIA (magnetic chemiluminescence enzyme immunoassay) para detecção de anticorpos IgM, IgG, IgA, isoladamente ou em combinação. A acurácia diagnóstica destes testes foi avaliada frente aos resultados do RT-PCR ou em relação a critérios diagnósticos, como os propostos pela OMS (Quadro 4).

Quadro 4. Estudos avaliando a acurácia diagnóstica da avaliação sorológica.

Autores	População (n)	Teste interesse	Teste referência	Resultados
Cai 2020	Participantes internados com Covid-19, (n=276) Controles com outras infecções respiratórias (n=167) Participantes saudáveis (n=200)	MCLIA (IgG, IgM)	RT-PCR	Sensibilidade IgG: 71,4% Especificidade IgG: 100% Sensibilidade IgM: 57,2% Especificidade IgM: 100% Sensibilidade IgG-IgM:

				81,5% Especificidade IgG- IgM: 100%
Cassaniti 2020	Participantes com Covid-19 confirmada ou suspeita e participantes sabidamente sem a doença (n=110)	Teste rápido sorológico por IEFL (VivaDiag, VivaChek)	RT-PCR	Participantes internados: Sensibilidade: 83,3%: Especificidade: 100% Participantes do prontoatendimento: Sensibilidade: 18,4%: Especificidade: 91,7%
Guo 2020	Amostras coletadas a partir de diferentes fontes	ELISA (IgA, IgG, IgM)	RT-PCR ou critérios clínicos + critérios epidemiológicos + critérios radiográficos	Sensibilidade IgA: (93,3%) Sensibilidade: IgM (90,4%) Especificidade: 100%
Liu 2020a	Participantes com quadro confirmado ou suspeito de Covid-19 (n=238) Participantes internados por outras causas (n=70) Doadores saudáveis (n=50)	Avaliação sorológica por ELISA (IgM e IgG)	Diagnóstico clínico de acordo com diretrizes chinesas.	Sensibilidade: 81,5% Especificidade IgM:99,97%
Xu 2020	Participantes com	IgM e IgG	RT-PCR ou	Sensibilidade IgM: 70,2% (144/205)

Covid-19 ou outras doenças (n = 284)	(imunoensaio)	sintoma clínico + achados radiológicos	IgG: 96,1% (197/205) Especificidade IgM: 96,2% (76/79) IgG: 92,4% (73/79)
--------------------------------------	---------------	--	--

Fonte: Pachito (2020).

Observou-se a acurácia dos testes sorológicos foi avaliada de acordo com o tipo de anticorpo em alguns estudos (Quadro 4). A sensibilidade da detecção de IgM variou entre 44,4% e 90,4%, e a especificidade variou entre 81,2% e 100%. Para a IgG, a sensibilidade variou entre 71,4% e 99,7%, e a especificidade variou entre 90,9% e 100%. A detecção de IgA, avaliada em um estudo, apresentou sensibilidade de 93,3% e especificidade de 100%. A sensibilidade dos testes sorológicos para detecção de IgG e IgM simultaneamente variou entre 81,5% e 88,6%, e a especificidade entre 90,6% e 100%.

Quando as análises foram realizadas de acordo com o tempo de evolução de sintomas, observou-se redução importante da sensibilidade do teste em pacientes atendidos no pronto-atendimento, nos primeiros dias após o início dos sintomas. A sensibilidade do teste observada nestes participantes variou entre 18,4% e 46,7%.

Reputa-se a RT-PCR para o diagnóstico de SAR-CoV-2 como altamente específica, e o resultado positivo confirma a infecção (“padrão ouro”). Contudo, devido aos problemas quanto à sensibilidade, o resultado negativo não a afasta e pode ser necessária a repetição do exame em outra amostra após alguns dias. É importante ressaltar que os testes para diagnóstico de indivíduos sintomáticos em contextos epidêmicos devem apresentar sensibilidade e a especificidade altas (> 99%), pois um resultado falso negativo, particularmente em indivíduos idosos ou imunocomprometidos, pode resultar em uma alta taxa de morbimortalidade, além de aumentar a transmissão e o risco para os profissionais de saúde (Serviço, 2020).

Após a realização dos testes diagnóstico molecular e/ou imunológico/sorológico no momento adequado, a interpretação dos seus resultados é fundamental na condução do paciente e deve estar aliada à condição clínica e epidemiológica do indivíduo. Os valores observados para a especificidade dos testes sorológicos são altos, indicando a baixa probabilidade de resultados falsos positivos. Entretanto, a possibilidade de reatividade cruzada com outros coronavírus, como o SARS-CoV, não pode ser desprezada. As potenciais vantagens destes tipos de teste incluem sua aplicação como teste rápido (point of care),

permitindo a disponibilização de resultados rapidamente e a escalabilidade do número de testes.

A sensibilidade dos testes rápidos parece ser equivalente à sensibilidade do teste ELISA. Adicionalmente, no estudo de Li e colaboradores, a acurácia do teste combinado de IgM e IgG apresentou consistência entre amostras coletadas periféricamente, por punção em ponta de dedo, e em punções venosas, embora esta investigação tenha sido feita em um número pequeno de pacientes (Li et al, 2020).

Os testes rápidos sorológicos com registro ativo na Anvisa, utilizam amostras de sangue total, soro e plasma para a detecção de anticorpos de SARS-CoV-2 em. Os registros dos testes alertam que o diagnóstico seja realizado por um médico e não por avaliação isolada do resultado do teste, pois, no caso de um estágio inicial da infecção, falsos negativos são esperados, em razão da ausência ou de baixos níveis dos anticorpos de SARS-CoV-2 na amostra (Pachito, 2020)

A maioria dos testes apresentou sensibilidade maior de 86%. Apenas o teste de swab com registro 80954880133 apresentou sensibilidade de 70%. Os valores altos de sensibilidade devem ser interpretados com cautela, já que não foram apresentadas as características clínicas dos pacientes testados, em termos de tempo de evolução dos sintomas e em relação à gravidade da doença. Todos os testes apresentaram valores de especificidade acima de 95%. Para os valores de acurácia, os testes apresentaram valores superiores a 90%. Porém, alguns testes registrados não apresentam a documentação das especificações do teste.

Outros tipos de testes na modalidade point of care têm sido desenvolvidos. Um exemplo é a técnica RT-LAMP, que amplifica partículas virais. Este teste apresenta boa sensibilidade e especificidade, quando comparado ao RT-PCR, especialmente quando utilizado amostras de lavado broncoalveolar, com a vantagem de poder ser conduzido no próprio ambiente de atendimento e fornecer resultados mais rapidamente. Outra questão abordada pelos estudos incluídos refere-se à definição da melhor estratégia de coleta de amostras para a realização de RT-PCR. Esta questão é de suma importância, já que amostras com baixa carga viral podem se associar a resultados falso-positivos.

Observou-se alta sensibilidade do RT-PCR realizado a partir de amostras coletadas pelo próprio paciente, o que sugere que esta pode ser uma estratégia para otimizar a capacidade operacional e reduzir o risco de contaminação de profissionais de saúde durante a coleta. Ressalta-se que todos os estudos incluídos focaram na situação de confirmação diagnóstica de casos suspeitos ou na avaliação da acurácia de uma estratégia diagnóstica em pacientes com a doença confirmada. Não foram identificados estudos que tenham avaliado a

acurácia dos testes para rastreamento de pessoas assintomáticas, ou mesmo em fases muito precoces do quadro infeccioso.

4. Considerações Finais

O presente trabalho evidencia que os testes para detecção de anticorpos, incluindo os testes rápidos, parecem apresentar boa sensibilidade e especificidade, quando aplicados em fase mais tardia da infecção. Em fases precoces da infecção, estes testes apresentam alta taxa de resultados falsos negativos. Novos testes envolvendo técnicas para a amplificação de partículas virais, como o RT-LAMP, ou para a detecção de antígenos virais, têm sido desenvolvidos e investigados, com alta sensibilidade e maior escalabilidade em relação ao RT-PCR.

Contudo, as informações apresentadas podem sofrer modificações à medida que houver avanços nas descobertas científicas. Os resultados dos estudos incluídos nesta revisão apoiam a realização de estudos futuros para investigar o impacto da infecção na pandemia atual.

Desse modo espera-se que os conhecimentos aqui levantados possam contribuir em trabalhos futuros fornecendo informações e discussões acerca das principais técnicas laboratoriais empregadas no diagnóstico da COVID-19, gerando um maior controle na tomada de decisões diante da pandemia atual. E que motivem o desenvolvimento de novas pesquisas com maior rigor metodológico, de modo que todos os países afetados pela doença, consigam formas de buscar melhorias para controlar o mais rápido possível o vírus, causador da COVID-19.

Referências

Bai, Y., Yao, L., Wei, T., Tian, F., Jin, D. Y., Chen, L., & Wang, M. (2020). Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama*, 323(14), 1406-1407.

Bastos, L. S., Niquini, R. P., Lana, R. M., Villela, D. A., Cruz, O. G., Coelho, F. C., & Gomes, M. F. (2020). COVID-19 e hospitalizações por SRAG no Brasil: uma comparação até a 12ª semana epidemiológica de 2020. *Cadernos de Saúde Pública*, 36, e00070120.

Broughton, J. P., Deng, X., Yu, G., Fasching, C. L., Singh, J., Streithorst, J., & Hsu, E. (2020). Rapid detection of 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 using a CRISPR-based DETECTR lateral flow assay. *MedRxiv*.

Cai, X. F., Chen, J., Long, Q. X., Deng, H. J., Liu, P., Fan, K., & Li, Z. J. (2020). A Peptide-Based Magnetic Chemiluminescence Enzyme Immunoassay for Serological Diagnosis of Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*.

Cassaniti, I., Novazzi, F., Giardina, F., Salinaro, F., Sachs, M., Perlini, S., & Baldanti, F. (2020). Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. *Journal of medical virology*.

Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., & Tsoi, H. W. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, 395(10223), 514-523.

de Souza Oliveira, E., Matos, M. F., & de Moraes, A. C. L. N. (2020). Perspectiva de resultados falso-negativos no teste de RT-PCR quando realizado tardiamente para o diagnóstico de covid-19. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, 3, 1-7.

Diao, B., Wen, K., Chen, J., Liu, Y., Yuan, Z., Han, C., & Wang, J. (2020). Diagnosis of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection by detection of nucleocapsid protein. *medRxiv*.

Lima, C. M. A. D. O. (2020). Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *Radiologia Brasileira*, 53(2), V-VI.

Guo, L., Ren, L., Yang, S., Xiao, M., Chang, D., Yang, F., & Zhang, L. (2020). Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*.

Lin, C., Xiang, J., Yan, M., Li, H., Huang, S., & Shen, C. (2020). Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus

(SARS-Cov-2)-infected pneumonia (COVID-19). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 1(ahead-of-print).

Liu, L., Liu, W., Zheng, Y., Jiang, X., Kou, G., Ding, J., & Wu, W. (2020). A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *Microbes and Infection*.

Liu, Y., Gayle, A. A., Wilder-Smith, A., & Rocklöv, J. (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of travel medicine*.

Netto, R. G. F., & do Nascimento Corrêa, J. W. (2020). Epidemiologia do surto de doença por coronavírus (covid-19). *Desafios-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins*, 7(Especial-3), 18-25.

Neville, M. F. L., Vanzillotta, P. P., & Quintão, V. C. (2020). Anestesiologia pediátrica e o paradoxo da COVID-19: opinião do Comitê de Anestesia em Pediatria da Sociedade Brasileira de Anestesiologia. *Revista Brasileira De Anestesiologia*.

Pachito-Pesquisadora, D. V., Bagattini-Pesquisadora, Â. M., Riera-Coordenadora, R., de Oliveira Junior-Coordenador, H. A., de Medeiros-Pesquisadora, F. C., de Brito-Pesquisadora, G. V., & Falavigna-Coordenador, M. Testes Diagnósticos para COVID-19.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica.[e-book]*. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf.

Rache, B., Rocha, R., Nunes, L., Spinola, P., Malik, A. M., & Massuda, A. (2020). Necessidades de infraestrutura do SUS em preparo à COVID-19: leitos de UTI, respiradores e ocupação hospitalar. *São Paulo: Instituto de Estudos para Políticas de Saúde*.

Serviço, G. D. E. D. P. (2020). Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV).

Tu, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., & Lau, D. P. L. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*.

Xiang, J., Yan, M., Li, H., Liu, T., Lin, C., Huang, S., & Shen, C. (2020). Evaluation of Enzyme-Linked Immunoassay and Colloidal Gold-Immunochromatographic Assay Kit for Detection of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Causing an Outbreak of Pneumonia (COVID-19). *MedRxiv*.

Xiao, S. Y., Wu, Y., & Liu, H. (2020). Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *Journal of medical virology*, 92(5), 464-467.

Xie, X., Zhong, Z., Zhao, W., Zheng, C., Wang, F., & Liu, J. (2020). Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*, 200343-200343.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Geise Raquel Sousa Pinto – 27%

Huderson Macedo de Sousa – 15,5%

Maurício Almeida Cunha – 15,5%

Maria Madalena Côrrea Melo – 10,5%

Camila Vitória Pinto Teixeira – 10,5%

Ianca Ellen dos Santos Moura – 10,5%

Wellyson da Cunha Araújo Firmo – 10,5%