



Prezado servidor,

A pandemia da Covid-19 nos obrigou a suspender temporariamente a realização dos exames periódicos de saúde, mas nosso compromisso com o seu bem-estar continua mantido. Seguimos orientando e atendendo as demandas que nos são dirigidas.

Temos sido questionados sobre os métodos de diagnóstico da COVID-19 nos últimos dias. As dúvidas têm partido de pessoas que acham que já foram infectadas, embora não tenham feito nenhum teste para confirmar o diagnóstico. Esses pacientes nos perguntaram qual teste devem realizar para saberem com segurança se têm ou tiveram a doença.

O assunto é relevante e sua abordagem pode trazer benefícios para a saúde individual e coletiva. Pensando nisso, compartilhamos abaixo alguns esclarecimentos na expectativa que lhe sejam úteis.

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo novo coronavírus (SARS-COV-2) pode ocorrer através de duas formas diferentes. A primeira é a detecção do material genético do vírus (RNA) nas vias respiratórias e a segunda, é a pesquisa da resposta imunológica da pessoa doente (anticorpos) no sangue. Cada um desses métodos tem aplicações e limitações distintas

#### **Diagnóstico através da Coleta de Material das Vias Respiratórias (Swab nasofaríngeo) e Utilização do Teste RT-PCR para Identificação do Coronavírus**

O procedimento é o seguinte: são colhidas amostras das vias respiratórias do paciente através de uma haste flexível com algodão na extremidade que é introduzida na narina e na garganta. O teste mais comumente utilizado e confiável é a RT-PCR (reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa), que amplifica rapidamente parte do material genético do vírus, permitindo sua identificação na amostra.

Na maioria dos indivíduos com COVID-19 que apresentam sintomas, o RNA viral pode ser identificado no swab nasofaríngeo logo no primeiro dia do início dos sintomas ou até um pouco antes. Além do swab nasofaríngeo e da garganta, a RT-PCR pode ser realizada em outras amostras, como o escarro e o lavado broncoalveolar (esse último coletado mais comumente em pacientes entubados), que têm maior sensibilidade. Seja como for, a positividade da RT-PCR reduz significativamente na terceira semana e, subsequentemente, torna-se indetectável na maioria dos pacientes, podendo, todavia, persistir por mais tempo, especialmente nos doentes mais graves.

Assim, de modo ideal, caso você suspeite de ter tido sintomas da COVID-19, a confirmação dessa hipótese através do RT-PCR tem maior chance de ser conseguida na primeira semana do início dos sintomas, caindo progressivamente a partir da segunda semana do início dos mesmos, o que resulta em testes falsos negativos (ver tabela adiante). Assim, a partir da segunda e mais ainda da terceira semana de doença, o resultado negativo no teste RT-PCR não é suficiente para afastar com segurança a possibilidade de você já ter sido infectado.

Por outro lado, é importante ressaltar que um resultado de PCR "positivo" reflete apenas a detecção de RNA viral e não necessariamente indicam a presença de vírus viáveis nem que a pessoa ainda é capaz de transmitir a doença. Há descrição na literatura científica da persistência de positividade da RT-PCR no swab nasofaríngeo por até 12 semanas. Outros estudos mostram que o isolamento do vírus infectante em amostras respiratórias por mais de 10 dias do início de quadros leves a moderados foi raramente documentado. Tudo isso quer dizer que você pode ter PCR "positivo" e não estar doente nem ser mais um transmissor da COVID-19.

Muitas pessoas que tiveram um resultado "positivo" através do RT-PCR querem saber se devem repetir o exame com algum tempo para verificar se já estão curadas. Ocorre que, quando detectáveis, os níveis de RNA viral em RT-PCR durante a convalescença, são inferiores aos da doença aguda, e a evidência atual é de que o vírus potencialmente infectante não pode ser detectado abaixo de um certo limiar viral. Assim, não há indicação de repetição rotineira da RT-PCR para controle de cura.

Pacientes que sabidamente tiveram a COVID-19 e inclusive com diagnóstico positivo através do RT-PCR costumam manifestar preocupação com o problema da reinfecção. Esses indivíduos querem saber se devem repetir o exame RT-PCR no futuro e se, ao testarem positivo outra vez, podem concluir que foram reinfetados. Infelizmente, no atual estágio de evolução do conhecimento, não é possível referendar nem descartar tal conclusão. Se, por um lado, apenas em raros casos foram relatados testes de PCR positivos após 2 negativos consecutivos; por outro, não está claro se isso é um erro de teste, reinfecção ou reativação.

Assim, a compreensão da imunidade protetora ao SARS-COV-2 permanece incompleta e a possibilidade de reinfecção não foi descartada. Nos Estados Unidos, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) sugere que a possibilidade de reinfecção seja considerada se um paciente tiver RT-PCR positivo mais de três meses após a infecção inicial e, em tais casos, o paciente deve repetir o isolamento e os contatos próximos devem ser rastreados.

Alguns pacientes ouviram críticas sobre a sensibilidade e especificidade do teste RT-PCR e ficaram inseguros. Na verdade, esses são conceitos técnicos bastante específicos que precisam ser compreendidos adequadamente.

Sensibilidade é a capacidade que o teste apresenta de detectar os indivíduos verdadeiramente positivos, ou seja, de diagnosticar corretamente os doentes. Resultados falso-negativos ocorrem principalmente devido ao momento inadequado ou à coleta insuficiente da amostra dos swabs nasofaríngeos. Os testes disponíveis variam na sensibilidade e no tempo necessário para o resultado.

Especificidade é a capacidade de um teste detectar os verdadeiros negativos. A especificidade da maioria dos testes RT-PCR é de 100%. Em outras palavras, quando o RT-PCR é positivo, podemos confirmar a infecção pelo novo coronavírus. Resultados falso-positivos são muito raros, podendo ocorrer devido a erros técnicos ou contaminação da amostra.

Em alguns casos, um resultado inconclusivo ou indeterminado indica que apenas um dos dois ou mais genes que a RT-PCR identifica foi encontrado. Esses resultados podem ser considerados resultados positivos presumidos, dada à alta especificidade dos exames de RT-PCR. Se o paciente estiver no início do curso da doença, repetir o teste é útil para confirmar.

### Método Diagnóstico Sorológico

A infecção por COVID-19 também pode ser detectada indiretamente através da avaliação da resposta imune do hospedeiro à infecção por SARSCoV-2, o chamado diagnóstico sorológico. A resposta a infecções através dos linfócitos (células sanguíneas responsáveis pela imunidade) se divide em: humoral, que se dá através da produção de anticorpos pelos linfócitos B contra determinadas partes do agente infeccioso (os antígenos), e celular, através dos linfócitos T.

Diante de uma nova infecção contra a qual o indivíduo ainda não possui imunidade, os linfócitos B inicialmente produzem um tipo de anticorpos chamado IgM. Na infecção pelo SARS-COV-2, as concentrações no sangue começam a aumentar a partir da segunda semana, atingem os níveis mais altos na terceira e depois reduzem progressivamente até não ser mais detectado, geralmente com 7 semanas. A produção dos anticorpos IgG se inicia pouco depois dos IgM e se mantém por maiores períodos (em algumas infecções, indefinidamente, conferindo imunidade permanente; na COVID-19, o período curto em que se tem conhecimento da doença ainda não permite a determinação dessa duração).

O diagnóstico sorológico é especialmente importante para pacientes com doença leve a moderada que pode apresentar-se tardiamente, além das primeiras 2 semanas de início da doença, quando o exame de RT-PCR frequentemente já é negativo. O diagnóstico sorológico também está se tornando uma ferramenta importante para compreender a extensão do COVID-19 na comunidade. Quanto ao uso da sorologia para identificar indivíduos que são imunes e potencialmente “protegidos” de serem infectados, deve-se ter cautela. Embora seja esperado que a maioria dos indivíduos infectados desenvolva uma resposta de anticorpos que forneça algum nível de proteção, ainda não se sabe qual o nível de proteção ou quanto tempo vai durar.

### RT-PCR x SOROLOGIA

A sensibilidade da RT-PCR no swab nasofaríngeo e da garganta e da sorologia para SARS-COV-2 variou consideravelmente nos diferentes estudos e depende muito do dia da coleta em relação ao início dos sintomas, como segue:

		Dias a partir do 1º sintoma																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Positive (%)	RT-PCR	50.0	62.5	71.4	73.3	71.4	62.9	55.6	62.2	44.7	41.9	48.4	42.9	47.8	30.0	33.3	40.0	27.3	45.5
	Anticorpo total	50.0	25.0	17.7	29.4	27.3	36.8	41.4	57.1	68.2	69.7	83.3	95.0	92.0	91.3	100.0	100.0	87.5	94.1
	IgM	50.0	25.0	17.7	11.8	27.3	24.3	37.9	40.5	34.1	64.5	70.0	76.9	83.3	80.0	85.7	91.3	79.2	73.3
	IgG	50.0	12.5	5.9	0	18.2	18.9	25.0	23.8	30.2	56.7	36.7	57.9	48.0	42.9	68.2	82.8	66.7	66.3

Disponível em: <https://www.westburg.eu/blog/serological-coronavirus-testing>

Vale ressaltar que a maioria dos dados disponíveis são para populações adultas que não são imunocomprometidas, podendo ter evolução temporal diferente em crianças e outros grupos, como os assintomáticos.

Apesar dos dados ainda serem insuficientes, a especificidade dos testes de anticorpos IgM e IgG através da técnica ELISA gira em torno de 95%, ou seja, os resultados falsos-positivos representam menos de 5%, os quais são mais comuns com IgM e podem ocorrer devido a uma reação cruzada com anticorpos para outros coronavírus e até para outros vírus, como o da dengue, por exemplo. Os testes que mensuram o anticorpo IgA não são recomendados.

Os testes rápidos têm amplamente desenvolvidos e comercializados e são de qualidade variável, não sendo incomuns os casos de falsos-negativos e falsos-positivos. Muitos fabricantes não revelam a natureza dos antígenos usados. Por isso, a maioria dos profissionais não recomenda esses testes.

Em síntese, para a maioria dos indivíduos com sintomas, um único resultado negativo do RT-PCR é suficiente para excluir o diagnóstico de COVID-19, especialmente quando o exame foi colhido nos primeiros 5 dias do início do quadro. No entanto, se o teste inicial for negativo, mas a suspeita de COVID-19 permanecer alta e confirmar a presença de infecção é importante para o manejo ou controle da infecção, o teste pode ser repetido após 48 horas. A depender da data do início dos sintomas, pode ser válida a realização simultânea de RT-PCR e sorologia a fim de se aumentar a sensibilidade para o diagnóstico de COVID-19.

A equipe do NAS está à disposição para esclarecimentos de quaisquer dúvidas relativas ao assunto aqui tratado.

Caso não queira receber nossos próximos e-mails, favor responder solicitando exclusão.

Atenciosamente,

Equipe de Saúde do NAS/TRF 5ª.