

Algoritmo ortogonal para detecção de anticorpos para SARS-CoV-2

Uma contribuição na redução dos exames falso-positivos

As decisões clínicas dependem de testes moleculares para classificar corretamente os pacientes como positivos ou negativos para a presença de SARS-CoV-2.

O teste de anticorpos para síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é uma ferramenta importante na avaliação do progresso da pandemia, rastreamento de contato e identificação de pacientes com doença pregressa por coronavírus (COVID-19). Portanto, obter resultados falsamente positivos ou negativos pode trazer impactos no manejo individual e coletivo .

Todos os métodos laboratoriais podem fornecer resultados falso-positivos ou falso-negativos. Devido a essa característica inerente, os testes laboratoriais para a COVID-19 também são avaliados através das seguintes métricas de risco:

✚ **Percentual de concordância positiva (sensibilidade):** é a probabilidade de um teste detectar seu alvo. Um teste altamente sensível terá uma taxa baixa de falso-negativos. É especialmente bom para obter um resultado positivo quando seu alvo está realmente presente na amostra.

✚ **Percentual de concordância negativa (especificidade):** é a probabilidade de que o teste não seja enganado por algo diferente do alvo pretendido. Um teste com alta especificidade terá uma baixa taxa de falso-positivos. É excelente em produzir um resultado negativo quando seu alvo não está presente na amostra.

✚ **Prevalência de SARS-CoV-2** na população a ser testada.

O cenário atual dos testes autorizados para uso tem demonstrado uma elevada sensibilidade e especificidade, comprovada em diferentes publicações para a maioria dos ensaios disponíveis. Contudo, sabe-se que desenvolver um teste absolutamente sensível e específico é uma premissa difícil ou quase impossível.

Quando associamos a prevalência (proporção de pessoas verdadeiramente doentes) a estes parâmetros, podemos entender a complexidade intrínseca.

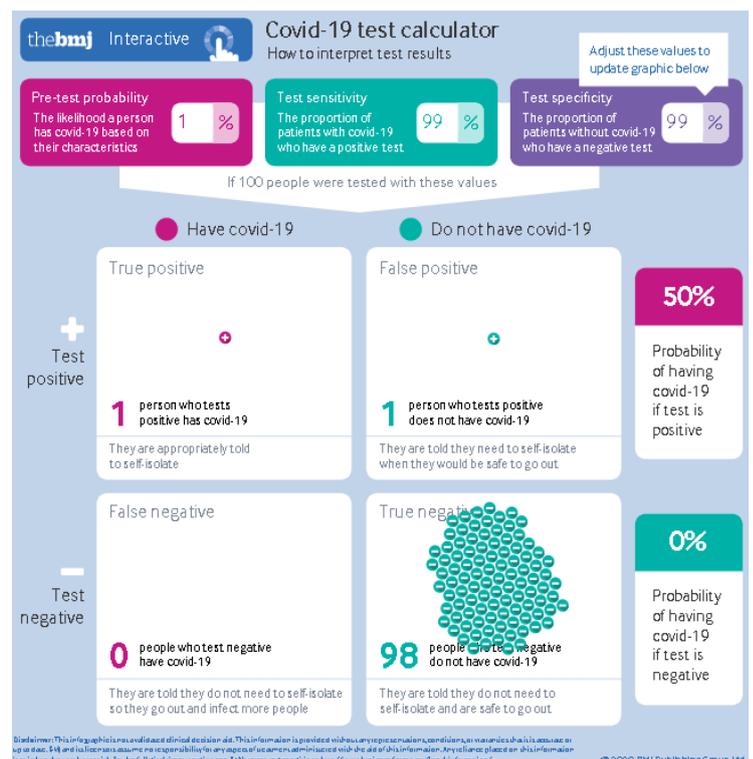
Para exemplificar, um teste com 99% de sensibilidade e especificidade aplicado em uma população com 1% de prevalência, resulta em um valor preditivo positivo de 50%.

Uma calculadora interativa *COVID-19 Test Calculator* “Como interpretar resultados de testes” foi disponibilizada no link:

<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1808/rapid-responses>.

Na figura ao lado, pode-se avaliar graficamente o exemplo citado.

Os resultados falso-positivos para o SARS-CoV-2 em ensaio de sorologia, sofrem impacto da prevalência, como demonstrado, e também podem resultar de infecção passada ou presente com cepas de coronavírus não SARS-CoV-2, como coronavírus HKU1, NL63, OC43 ou 229E, ou mesmo de outros agentes.



São estratégias para minimizar os resultados de teste falso-positivos:

✚ Escolher um ensaio com alta especificidade e testar populações e indivíduos com probabilidade elevada de exposição anterior ao SARS-CoV-2.

Contudo, a elevada especificidade em um primeiro ensaio originalmente negativo para anticorpos totais, tem alta probabilidade de ser verdadeiro negativo. Os parâmetros internacionais de órgãos regulatórios são diferentes. Para o Food and Drug Administration (FDA), os dados de concordância clínica devem demonstrar um mínimo geral de 90,0% de sensibilidade e 95,0% de especificidade. No Reino Unido, os padrões recomendados são mais elevados, sendo 98% para ambos critérios.

São fatores limitantes a resposta imune reduzida ou ausente em alguns indivíduos e a fase de realização do exame.

✚ **Usar um algoritmo ortogonal.**

Uma abordagem ortogonal é um algoritmo de duas etapas onde, na sequência da realização de um teste de anticorpos cujo resultado foi positivo, faz-se um segundo teste contra alvo imunogênico diferente do primeiro.

Esta estratégia é recomendada pelo CDC (Center for Disease Control), dos Estados Unidos, para reduzir a probabilidade de um resultado falso-positivo e maximizar o valor preditivo positivo (PPV) de um teste, especialmente em pacientes com baixa probabilidade pré-teste. O ideal é a aplicação sequencial de um teste com elevada especificidade, seguido por um teste de elevada sensibilidade.



Com base em estudos relatados na literatura, a maioria dos pacientes soroconverte 14 dias após a infecção e podem ser detectados por testes sorológicos direcionados tanto para a proteína N quanto para a S.

Um resultado preliminar positivo seguido por outro negativo, faz supor que o resultado inicial possa ser um falso-positivo. A orientação é o registro no laudo de ambos testes, seus respectivos resultados e uma recomendação de acompanhamento, pois a caracterização definitiva de um resultado falso-positivo ainda não pode ser perfeitamente estabelecida. Outro fator limitante nesta estratégia é o custo da realização.

Conclusões:

1. Selecionar um teste com maior especificidade, como um teste de primeira linha, e um teste com maior sensibilidade como o teste de segunda linha, minimiza o número de resultados discordantes sem afetar o número de resultados positivos e o valor preditivo positivo do teste.
2. A estratégia de teste ortogonal é uma ferramenta útil que pode ser usada para ajudar a identificar resultados potencialmente falso-positivos da sorologia para SARS-CoV-2 IgG, particularmente em populações com baixa prevalência da doença.

Referências

1. IFCC information guide on COVID 19. Atualizado em 22/06/2020. Disponível em <https://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/>
2. Doença do Coronavírus 2019 (Covid 19). BMJ Best Practice. Atualizado em 19/06/2020. Disponível em <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000168/pdf/3000168/Doenca%20de%20coronavirus%20ADrus%202019%20%28COVID-19%29.pdf>
3. Xu G et al. Evaluation of Orthogonal Testing Algorithm for Detection of SARS-CoV-2 IgG Antibodies. Clin Chem. 2020 Sep 7:hvaa210. Doi: 10.1093/clinchem/hvaa210. Epub ahead of print. PMID: 32894753; PMCID: PMC7499512.

Edição 11. Outubro/2020. Assessoria Médica – Lab Rede