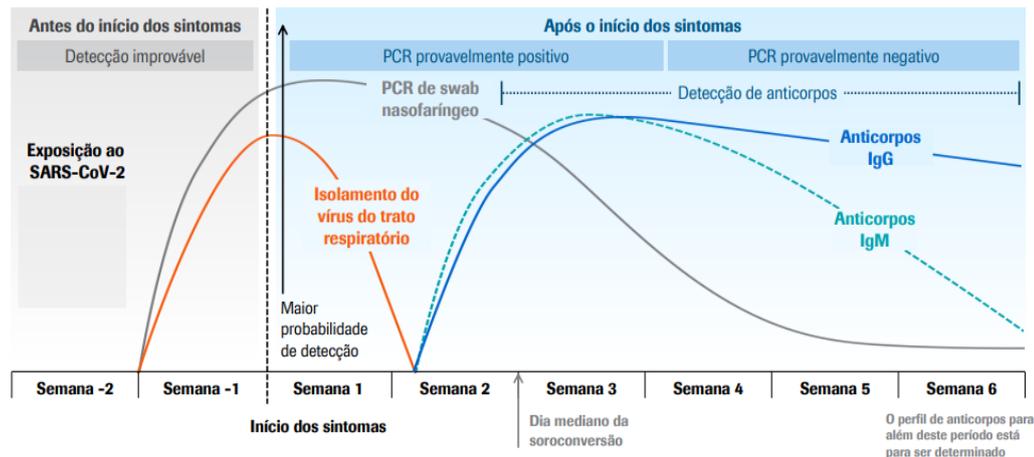


## Bases para utilização de testes de anticorpos para Covid-19

*Quase todos os indivíduos imunocompetentes desenvolverão uma resposta imune após a infecção por SARS-CoV-2.*

Os testes moleculares, do tipo RT-PCR, detectam o material genético do vírus e, assim, são considerados o padrão ouro. Contudo, os testes sorológicos podem desempenhar um papel importante na luta contra o COVID-19, ajudando a identificar indivíduos que desenvolveram uma resposta imune ao SARS-CoV-2, mesmo assintomáticos. Outras aplicações e questões a serem melhor entendidas são a eficácia dos anticorpos em conferir redução na gravidade da infecção, a duração da imunidade e a própria utilidade do plasma convalescente para tratamento.



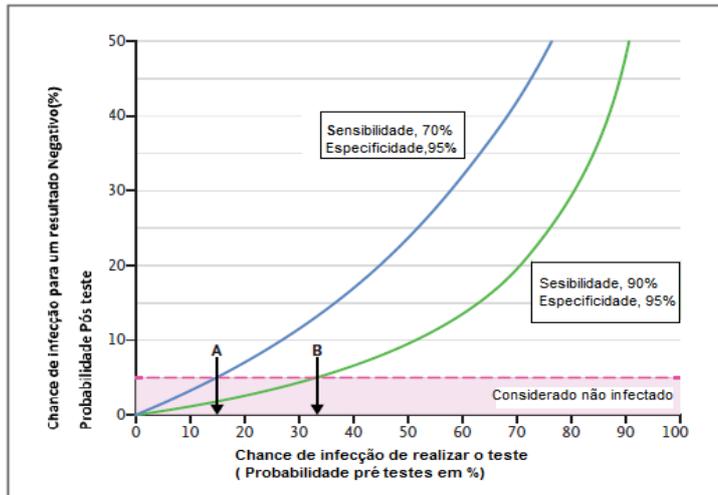
### Sobre anticorpos para SARS-CoV-2

- Anticorpos IgM e IgG para SARS-CoV-2 surgem quase simultaneamente no soro dentro de 2 a 3 semanas após o início da doença. Assim, a detecção de IgM sem IgG é incomum. Esta é uma grande diferença em relação a outras doenças e quanto ao conceito de fase aguda e crônica. O tempo de permanência é muito variável.
- O marcador mais sensível e precoce é o anticorpo total, não diferenciando entre IgG e IgM ou IgA.
- Em torno da terceira e quarta semana, ocorre a soroconversão de IgG e IgM e os níveis de IgM entram em declínio por volta da quinta semana, desaparecendo em torno da sétima semana
- Algumas pessoas podem não desenvolver anticorpos detectáveis após a infecção por coronavírus. Em outras, é possível que os níveis de anticorpos diminuam ao longo do tempo para níveis indetectáveis.
- Os resultados dos testes sorológicos no início da infecção não indicam com segurança a presença ou ausência de infecção atual ou prévia com SARS-CoV-2.
- Os testes para IgM podem apresentar reação falso-positiva e o ideal, segundo o CDC (Center for Disease Control) dos Estados Unidos, seria aplicar algoritmo ortogonal (teste positivo repetido em novo teste diferente, formato ou antígenos). Veja a tabela 1 sobre o Valor Preditivo Positivo (VPP) utilizando um ou dois testes de acordo com a prevalência na população.

Prevalência	VPP para 01 testes (Sensibilidade=90%, Especificidade =95%)	VPP para 02 testes (Sensibilidade=90%, Especificidade =95%)
2%	26.9%	86.9%
5%	48.6%	94.5%
10%	66.7%	97.3%
30%	88.5%	99.3%

- O teste sorológico não deve ser usado para determinar o status imunológico dos indivíduos até que a presença, durabilidade e duração da imunidade sejam estabelecidas.

- É importante que o teste tenha uma elevada especificidade e que sejam testados indivíduos com elevada probabilidade pré-teste.



Chance de infecção por SARS-CoV-2, devido a um resultado negativo do teste, de acordo com a probabilidade pré-teste. Adaptado de “False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications”. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMp2015897

Tem sido um desafio obter metodologias que possam ser o padrão para que a sensibilidade possa ser mensurada **nos indivíduos assintomáticos**.

### Sobre testes de LFA (lateral flow assay) e outras metodologia (ELISA, CLIA e ECLIA)

Os testes LFA ou imunocromatográficos (rápidos) possuem limitações devido à imprecisão e diversas entidades nacionais e internacionais têm buscado a validação dos testes, que têm sido amplamente ofertados no mercado diagnóstico.

### Outros testes em ensaios do tipo ELISA, CLIA e ECLIA

São testes automatizados, que podem ser feitos de forma padronizada, em larga escala e com características de design que os torna **mais sensíveis e específicos**. No artigo recentemente publicado “EUA Authorized Serology Test performance”, podem ser consultados os estudos de desempenho de diferentes fornecedores de testes sorológicos. Informação similar pode ser obtida em <https://testecovid19.org/>

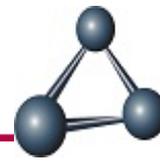
Limitações:

- O antígeno apropriado a ser usado na detecção de anticorpos circulantes contra SARS-CoV-2 ainda não foi definido, sendo alguns dirigidos contra a proteína *spike* e outros contra o nucleocapsídeo. Como existe elevada homologia antigênica com outros coronavírus, a seleção do antígeno é fundamental para especificidade.

Apesar da elevada sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos disponibilizados para determinação quantitativa de IgG, IgM ou anticorpos totais, deve-se observar a dependência dos mesmos da **dinâmica temporal da infecção (resposta imunológica e níveis de anticorpos) e dados de prevalência**.

Apresentamos no quadro abaixo, extraído do artigo de Tang e colaboradores (Clinical Performance of Two SARS-CoV-2 Serologic Assays) o desempenho de duas plataformas, ELISA e CLIA, em diferentes dias após o início da infecção. Há superioridade dos ensaios quimioluminescentes.

Tabela 02 - Avaliação da Sensibilidade de dois ensaios sorológicos (Tang e cols.)		
SENSIBILIDADE APÓS INICIO DOS SINTOMAS	CLIA	ELISA
Após 3 dias	0,0% (95% CI; 0.00-26.47%)	0.0% (95% CI; 0.00-26.47%)
Após 3-7 dias	30.0% (95% CI; 11.89-54.28)	25.0% (95% CI; 8.66-49.10)
Após 8-13 dias	47.8% (95% CI; 26.82-69.41)	56.5% (95% CI; 34.49-76.81)
Após 14 dias	93.8% (95% CI; 82.80-98.69)	85.4% (95% CI; 72.24-93.93)
ESPECIFICIDADE	99.4% (95% CI; 96.41-99.98%)	96.7% (95% CI; 92.54-98.93)



Em resumo, os dados demonstram que os testes sorológicos, mesmo em plataformas automatizadas, apresentam baixa sensibilidade antes de 14 dias da infecção e são inadequados para o diagnóstico.

- Um único teste negativo não descarta uma infecção. No ensaio CLIA os anticorpos são contra o nucleocapsídeo e no ELISA contra proteína Spike, contudo não se sabe, com certeza, se são neutralizantes e conferem proteção.
- Reações cruzadas podem ocorrer com outros coronavírus, influenza, Epstein Barr, dengue, dentre outros.

### Sumário das indicações de testes sorológicos para SARS-CoV-2

1. **Estudo de soro prevalência em nível populacional**, ou seja, determinar a extensão da infecção por COVID-19 em uma comunidade.
2. **Determinar se uma pessoa teve uma resposta imune ao SARS-CoV-2, independentemente se teve sintomas ou não.** No momento, não há dados suficientes para determinar se uma resposta imune confere ou não imunidade ou por quanto tempo.
3. **O teste sorológico pode ser oferecido como um método para apoiar o diagnóstico da doença aguda** COVID-19 para pessoas que se apresentam 9 a 14 dias após o início da doença, principalmente com quadro clínico sugestivo e testes de detecção direta, PCR não detectado.
4. **Identificar pessoas com resposta de anticorpos para servirem como doadores de plasma convalescentes.**

### Recomendações para pessoas com resultado positivo para anticorpos anti-SARS-CoV-2

1. As pessoas assintomáticas que apresentam resultados positivos por testes sorológicos e que não têm histórico recente de uma doença compatível com COVID-19 têm uma baixa probabilidade de infecção ativa e devem seguir recomendações gerais para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e continuar com as atividades normais.
2. As pessoas que tiveram uma doença confirmada ou compatível com COVID-19 devem seguir as orientações sobre a retomada das atividades normais, incluindo o trabalho.
3. O teste sorológico destina-se apenas a detectar anticorpos contra o vírus, a não diagnosticar infecção recente ou ativa e não pode identificar a data de exposição.

Assessoria Médica Lab Rede  
7ª edição. Junho/2020

#### Referências

1. Tang MS, Hock KG, Logsdon NM, et al. Clinical Performance of Two SARS-CoV-2 Serologic Assays [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Clin Chem*. 2020;hvaa120. doi:10.1093/clinchem/hvaa120.
2. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>. Última consulta em 08/06/2020.
3. Serological testing for SARS-CoV-2 antibodies Disponível em <https://www.ama-assn.org/delivering-care/public-health/serological-testing-sars-cov-2-antibodies>. Última consulta em 08/06/2020.
4. EUA Authorized Serology Test Performance. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>. Última consulta em 08/06/2020.

### Principal interpretação para qualquer teste sorológico Positivo para SARS-CoV-2

Os testes sorológicos podem ser usados como parte de um algoritmo de teste para **documentar a soroconversão** e **corroborar uma suspeita de contato anterior com o COVID-19**.

Ou seja, identificar casos prováveis, aplicados em conjunto com outros testes de diagnóstico, histórico clínico, etc.

### Orientação Geral

Até que haja mais evidências sobre imunidade protetora, os resultados dos testes sorológicos não devem ser usados para tomar decisões relativas à necessidade de equipamento de proteção ou necessidade de descontinuar as medidas de distanciamento social.