



DIAGNÓSTICOS
DO BRASIL

**MANUAL PARA DIAGNÓSTICO
LABORATORIAL DA COVID-19
E AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO
AO SARS-CoV-2**

Definição

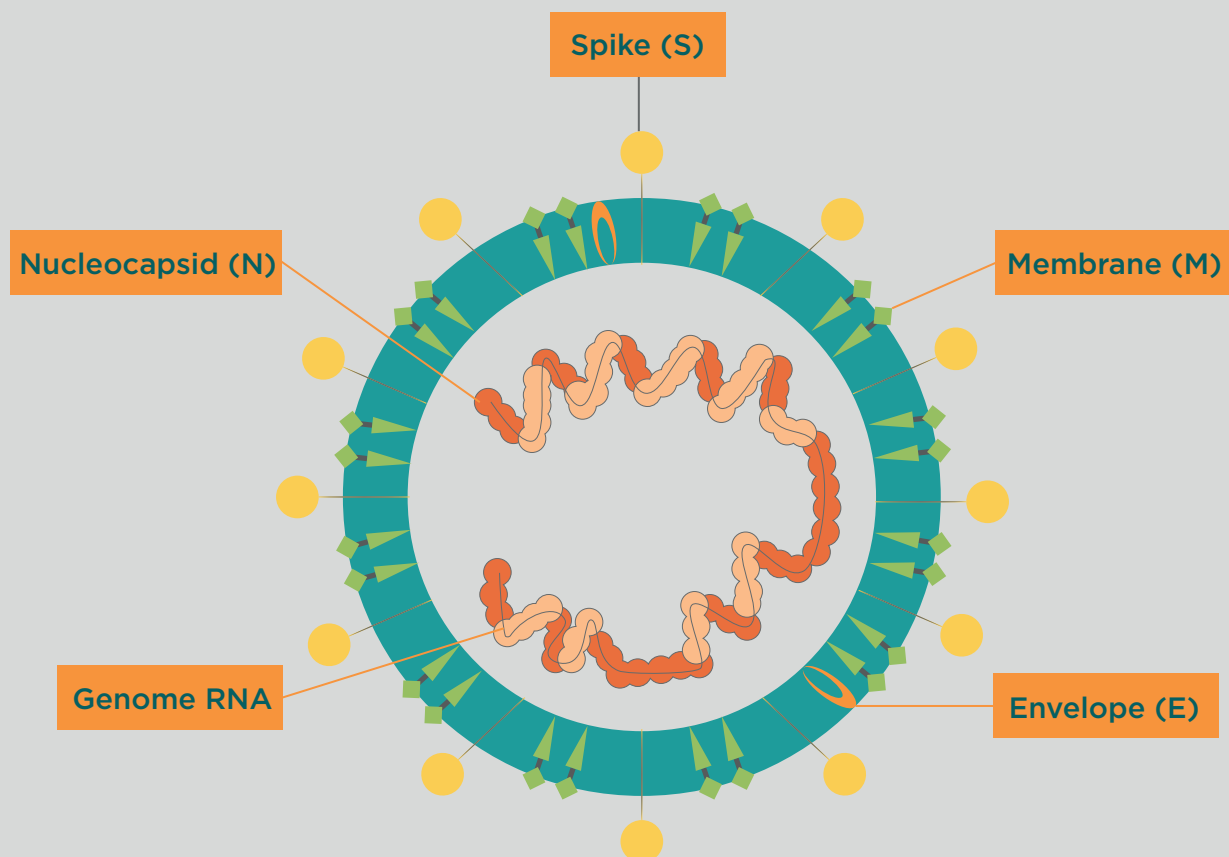
A **COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)** é a doença causada pelo novo **Coronavírus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)**, um RNA vírus. A doença é transmitida basicamente de uma pessoa para outra através de gotículas produzidas nas vias respiratórias de alguém infectado e lançadas no ambiente através da tosse, espirros ou secreções. A pessoa se infecta ao inalar ou introduzir na boca, olhos ou mucosa nasal as partículas contaminadas com o vírus. O período de incubação dura em média 5 a 6 dias, podendo se estender de 1 a 14 dias. Estudos recentes indicam que, após o contágio, pacientes infectados podem transmitir o vírus mesmo no período de incubação, antes do aparecimento dos sintomas, até os estágios finais de evolução da doença.



SARS-CoV-2

O agente causador da **COVID-19** é um novo Betacoronavírus que passou a ser designado como **SARS-CoV-2**. A figura abaixo apresenta um esquema da estrutura viral e dos principais antígenos utilizados nos imunoenaios para detecção de anticorpos anti SARS-CoV-2.

Figura 1. Estrutura viral do COVID-19.



Manifestações clínicas

Os principais sintomas reportados são: **febre, tosse seca e fadiga**. Outros menos comuns são **anorexia, mialgias, dor de garganta, cefaleia, congestão nasal, conjuntivite, erupções cutâneas, diarreia, perda do olfato e paladar**. A grande maioria dos pacientes são: assintomáticos ou desenvolvem apenas quadros leves que evoluem para melhora clínica em geral dentro de uma semana.

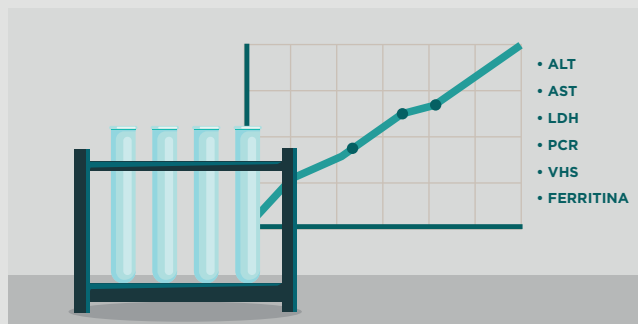


Alguns pacientes desenvolvem quadros graves com complicações necessitando de internação hospitalar, podendo apresentar: **dispneia, pneumonia, insuficiência respiratória, renal, cardíaca, septicemia, falência de múltiplos órgãos e evoluir para óbito**. O agravamento do quadro pode ser súbito e em geral ocorre na segunda semana de evolução da doença. Os fatores de risco mais comuns associados com quadros graves são a idade avançada, doenças cardíacas e pulmonares, diabetes, hipertensão arterial e câncer.

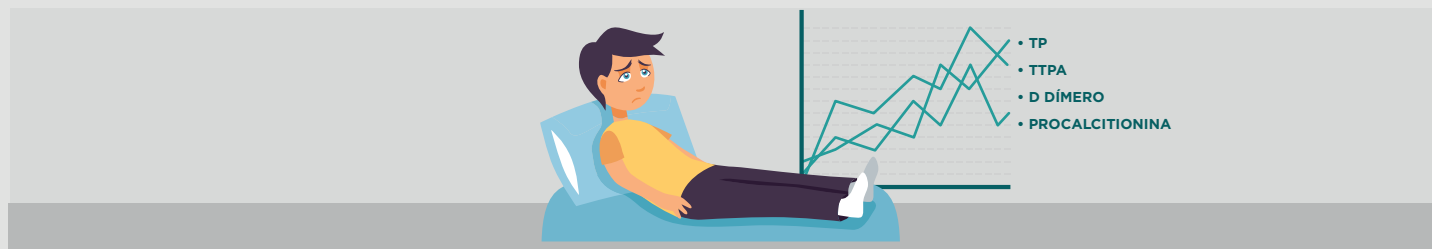
Apesar do quadro clínico de **COVID-19** em geral apresentar algumas características típicas sugestivas da doença, estas não são específicas, podendo ocorrer apresentações similares em diversas outras condições inflamatórias e infecciosas. Por este motivo, a conclusão do quadro é realizada através do diagnóstico laboratorial.

Quadro laboratorial geral

Dependendo da apresentação clínica, especialmente em pacientes que necessitam internação hospitalar, alterações laboratoriais são comuns, porém inespecíficas. As mais frequentes são: as **elevações de Amino-transferases (ALT e AST), Desidrogenase Lática (LDH) e dos marcadores inflamatórios Ferritina, Proteína C Reativa (PCR) e Velocidade de Hemossedimentação (VHS)**.



No **Hemograma** é bastante frequente apresentar linfopenia, enquanto que na contagem total de leucócitos (Leucograma) pode mostrar tanto leucocitose quanto leucopenia. Elevação da Procalcitonina pode ocorrer nos casos que evoluem com gravidade, associados às infecções bacterianas secundárias. Alterações nos exames de coagulação são comuns, incluindo elevação do Tempo de Protrombina (TP) com Tempo de Tromboplastina Parcial (TTPA) normal ou discretamente elevado. Valores bastante elevados do D Dímero mostram associação com a gravidade da doença e aumento no risco de mortalidade.



Diagnóstico laboratorial específico

Os exames laboratoriais específicos apresentam três tipos principais de aplicações que estão relacionadas ao estágio da infecção em que o paciente se encontra:



A detecção precoce da exposição ao vírus. Antes do aparecimento dos sintomas



O diagnóstico do quadro agudo e monitoramento da evolução clínica



Rastreamento da exposição ao SARS-CoV-2

Os principais métodos e técnicas disponíveis atualmente para realização dos exames específicos podem ser classificados em dois grupos:

- **Diretos:** aqueles que fazem a detecção do vírus, como o RT-PCR, o sequenciamento e os testes rápidos imunocromatográficos para detecção de antígeno viral.
- **Indiretos:** os que detectam a resposta imune ao vírus, como as pesquisas de anticorpos.

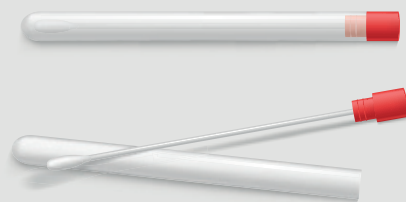
a) Detecção precoce de novos casos

Tem como **principal objetivo identificar pacientes infectados, antes do aparecimento dos sintomas**, permitindo assim instituir isolamento e evitar a transmissão para outras pessoas. Essa estratégia é importante em contactantes de pessoas infectadas e pode ser realizada a partir do segundo dia da exposição, mas a sensibilidade aumenta a partir do terceiro dia. O exame mais adequado para a detecção da infecção nesse momento é o **RT-PCR** utilizando amostras de **secreção de orofaringe e nasofaringe**, colhidas com a introdução de swab nessas vias. As informações completas sobre esse teste e as instruções de cadastro, coleta e envio encontram-se no **link**.



b) Diagnóstico do quadro agudo

Para os pacientes que apresentam quadro **agudo com suspeita de COVID-19**, o padrão ouro para confirmação laboratorial indicado nos protocolos oficiais do **Ministério da Saúde é o RT-PCR com amostra de swab de oro e nasofaringe**, podendo também ser utilizado aspirado de nasofaringe, lavado traqueal, lavado bronco-alveolar e eventualmente escarro. **A coleta de amostra deve ser realizada até o sétimo dia de início dos sintomas mas preferencialmente até o terceiro** para evitar a ocorrência de resultado negativo, devido a eliminação precoce do vírus.



RT - PCR

Ideal até **3º dia** do início dos sintomas

Nesse sentido é importante ressaltar que o **RT-PCR também pode estar sujeito a resultados falso negativos em amostras de má qualidade por coleta inadequada contendo pouco material, coleta realizada em fase muito precoce ou muito tardia da infecção ou por acondicionamento inadequado**. Nos casos de resultados negativos em pacientes com alta probabilidade clínica de COVID-19 é indicado repetir o teste e, caso seja possível, utilizando amostras do trato respiratório inferior. Assista o vídeo sobre o procedimento de coleta, acesse o [link](#).

O **RT-PCR** também pode ser utilizado para o monitoramento da evolução do quadro clínico, visto que um resultado negativo em paciente com resolução dos sintomas indica ausência de replicação viral e a possibilidade de encerramento do isolamento por não oferecer mais risco de contágio.

Uma alternativa interessante para o diagnóstico do quadro agudo pode ser a utilização dos testes rápidos imunocromatográficos para detecção de antígeno viral. Tem indicação de uso e boa sensibilidade a partir do início dos sintomas até em torno de uma semana após, porém como citado anteriormente, sempre deve-se levar em consideração a possibilidade de resultados falso negativos em amostras colhidas muito precocemente, colhidas de modo inadequado ou mal preservadas.

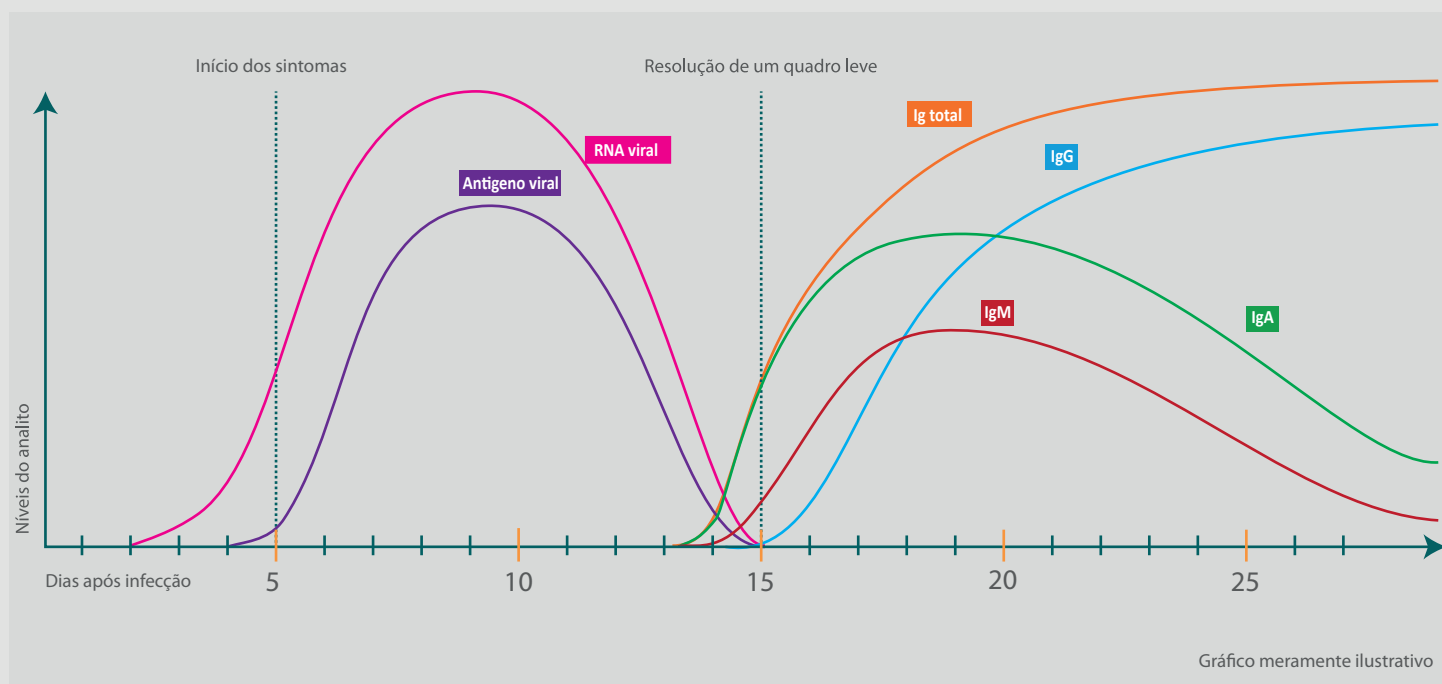
Os exames para pesquisa de anticorpos podem ser uma terceira opção, porém apresentam grande limitação logo no início dos sintomas pelo fato da janela imunológica poder persistir até aproximadamente uma semana após o início do quadro clínico, ou eventualmente até períodos bem mais longos. Por este motivo e também pela possibilidade de resultados falso positivos, devido a reações cruzadas com anticorpos decorrentes de outras patologias, sempre é indicada a realização de confirmação através de RT-PCR.

Os testes para anticorpos totais e para IgA vem demonstrando sensibilidade discretamente superior no diagnóstico do quadro agudo, iniciando positividade em torno do sétimo dia após o início dos sintomas enquanto o IgM pode aparecer no mesmo dia ou geralmente um dia após, e em algumas situações pode nem ser detectado. Os anticorpos IgG tem mostrado tendência de aparecimento mais tardio, podendo ser em torno de duas semanas após o início dos sintomas e em algumas situações até mais de um mês.

c) Rastreo da exposição ao SARS-CoV-2

O rastreo da exposição prévia ao **SARS-CoV-2** em indivíduos que não apresentaram nenhuma sintomatologia típica, ou naqueles que apresentaram sintomas, mas não realizaram a confirmação diagnóstica laboratorial no momento do quadro agudo, tem aplicação para a avaliação epidemiológica populacional da exposição, e para avaliação do status imune individual. Acredita-se que a presença dos anticorpos de memória possa promover proteção evitando a reinfecção ou recidiva, apesar de ainda não haver comprovação científica dessa hipótese. Nessa situação o exame mais indicado é a pesquisa de anticorpos **IgG** ou de **anticorpos totais**. Não estão indicados neste caso os testes de pesquisa direta do agente como o RT-PCR ou o de antígeno viral, pelo fato de em geral se tornarem negativos logo após a resolução do quadro agudo.

A figura abaixo apresenta um esquema da evolução temporal destes biomarcadores, para permitir uma análise comparativa e facilitar a indicação e a interpretação do resultado dos exames.



Para a avaliação laboratorial destas situações, no DB encontram-se disponíveis os seguintes testes:

• RT-PCR - Detecção por RT - PCR

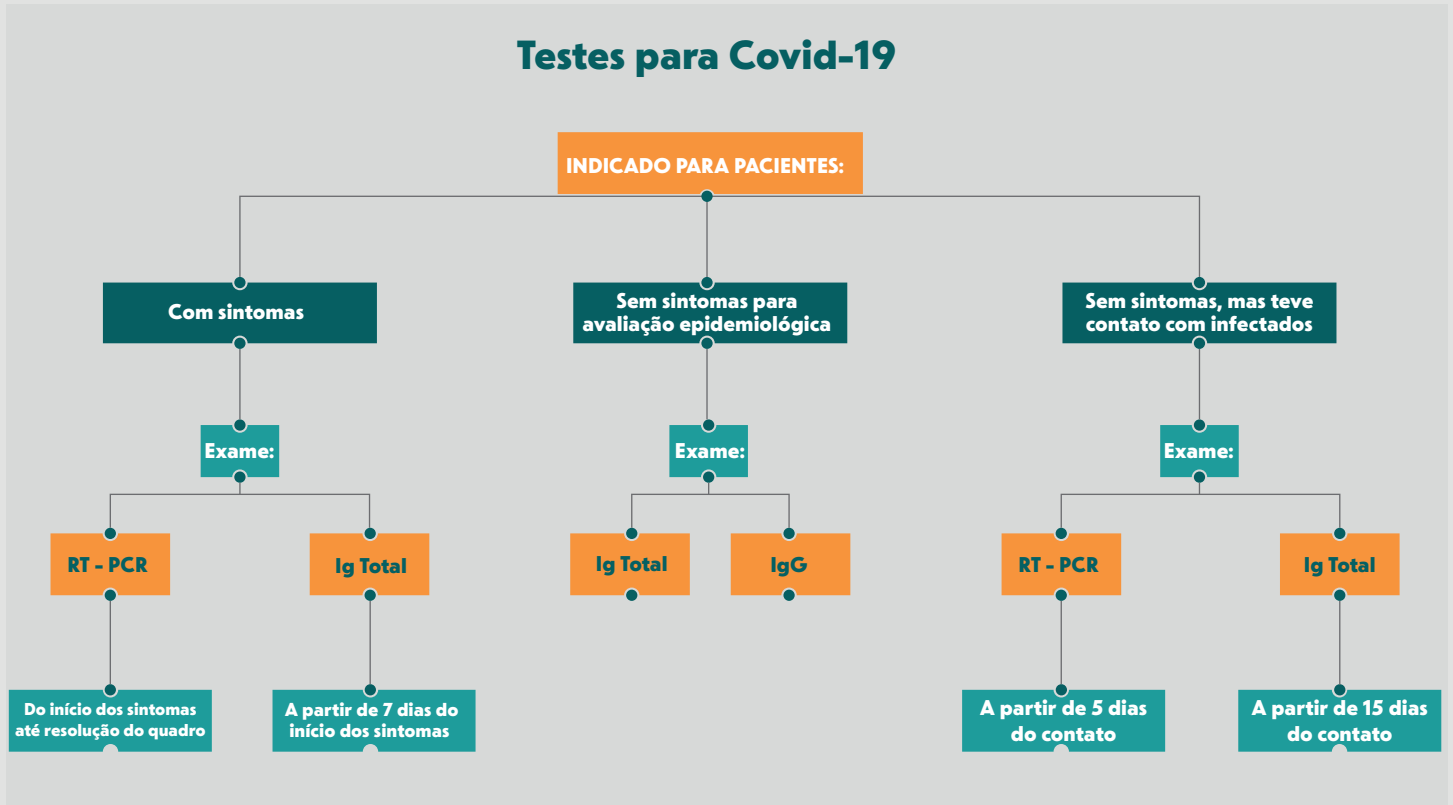
• Ig Total - Anticorpos Totais

• IgG - Anticorpos IgG

• IgA - Anticorpos IgA

Para mais informações acesse nosso **guia de exames.**

O fluxograma a seguir apresenta um roteiro simplificado para a solicitação e interpretação dos resultados destes exames.



Referências

- [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/21/BE13---Boletim-do-COE.pdf>
- <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/07/GuiaDeVigiEpidemC19-v2.pdf>
- Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461>
- Long Q, Liu B, Deng H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
- Okba N, Muller MA, Li W, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerg Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
- Lee CY, Lin RT, Renia L, et al. Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control. *Front Immunol* 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00879>
- Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, et al. IgA-Ab Response to Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2 in Patients With COVID-19: A Longitudinal Study. *Clin Chim Acta* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.026>
- Lou B, Li T, Zheng S, et al. Serology Characteristics of SARS-CoV-2 Infection Since Exposure and Post Symptom Onset. *Eur Respir J* 2020. <https://doi.org/10.1183/13993003.00763-2020>



DIAGNÓSTICOS
DO BRASIL