

ARTIGO DE REVISÃO

**Testes sorológicos para COVID-19:
Interpretação e aplicações práticas***Serological tests for COVID-19: Interpretation and practical applications**Pruebas serológicas para COVID-19: interpretación y aplicaciones prácticas*

Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias,^{1,2} Marcelo Carneiro,¹ Lessandra Michelin,² Claudia Fernanda de Lacerda Vidal,¹ Lucianna Auxi Teixeira Josino da Costa,¹ Carlos Eduardo dos Santos Ferreira,³ Eliane Aparecida Rosseto-Welter,³ Rodrigo Schrage Lins,² Renato Kfoury,⁴ Silvia Figueiredo Costa,⁵ Clóvis Arns da Cunha,² Alberto Chebabo,² Jaime Luis Lopes Rocha,² Luiz Carlos Von Bahten,⁶ Leonardo Emílio da Silva,⁶ Ricardo V. Cohen,⁶ José A. Moura-Neto,⁷ Marcelo Mazza do Nascimento,⁷ Alexandre Ferreira Oliveira,⁸ Heber Salvador de Castro Ribeiro,⁸ Reitan Ribeiro,⁸ Cláudia Maria Dantas de Maio Carrilho.²

¹ Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar (ABIH)

² Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)

³ Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML)

⁴ Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)

⁵ Instituto de Medicina Tropical/Universidade de São Paulo (IMT-USP)

⁶ Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC)

⁷ Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN)

⁸ Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO)

Recebido em: 14/06/2020

Aceito em: 16/06/2020

Disponível online: 17/06/2020

Autor correspondente:

Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias
carvalhohdias@gmail.com

RESUMO EXECUTIVO

- A resposta imune à infecção por SARS-CoV-2 combina uma defesa inata reduzida com uma exuberante produção de citocinas. Injúria endotelial grave, trombose e microangiopatia são exemplos de danos causados pela infecção por SARS-CoV-2.
- Anticorpos contra os antígenos do SARS-CoV-2 IgG, IgM e IgA e totais podem ser detectados em sangue total, soro ou plasma por testes convencionais (ensaios imunoenzimáticos ou quimioluminescência) ou testes rápidos imunocromatográficos.
- A acurácia dos testes sorológicos varia por metodologia, antígeno empregado e momento da coleta (idealmente após 10º dia para IgM IgA e anticorpos totais e, após 15º dia, para IgG).
- Reações cruzadas são descritas com outros coronavírus, Zika, Dengue e Fator Reumatóide. Há pouca evidência de reação cruzada com anticorpos vacinais.
- Testes sorológicos para SARS-CoV-2 podem ser usados como exame complementar para diagnóstico de infecção prévia ou recente por COVID-19 especialmente quando a infecção viral está em via aérea baixa e o RT-PCR pode ser negativo em secreção de oronasoro-faringe.

- **Testes sorológicos para SARS-CoV-2 também podem ser indicados para estudos populacionais, porém deve-se ter atenção quanto à validação e acurácia dos testes utilizados, bem como seleção da amostra e interpretação de resultados.**
- **O período médio de janela imunológica é 7-10 dias. Após 30 dias da infecção, espera-se que 100% dos pacientes possuam anticorpos totais ou IgG detectáveis.**
- **Testes sorológicos para SARS-CoV-2 não estão indicados para pré-operatório de cirurgia eletiva e também não devem ser utilizados na identificação e controle de surtos entre profissionais de saúde, por não indicarem período de infectividade ou transmissibilidade da doença.**
- **Testes sorológicos não devem ser utilizados isoladamente para indicar ou retirar o paciente das precauções respiratórias. Os critérios para retirada do paciente com doença confirmada por COVID-19 das precauções respiratórias, quando indicado, devem incluir análise de sintomas e/ou teste de RT-PCR para SARS-CoV-2.**

INTRODUÇÃO

Dr. Marcelo Carneiro - RS (ABIH)

Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias - PR (ABIH)

A pandemia COVID-19 é uma emergência mundial. Os primeiros casos ocorreram em dezembro de 2019 na China e muitos diagnósticos de infecção por SARS-CoV-2 foram relatados globalmente desde então.^{1,2}

Devido à rápida evolução da pandemia, o entendimento imunológico relacionado à resposta viral ainda não está completamente esclarecido. Esse conhecimento é de alta relevância para a compreensão sobre a resposta imune e patogênese da infecção por SARS-CoV-2,³ bem como para definição de futuras medidas de controle da pandemia e distanciamento social,⁴ além de procurar estabelecer se existe alguma imunidade reativa cruzada entre SARS-CoV-2 e circulação sazonal de outros coronavírus.

De acordo com o Centro de Controle de Doenças Americano (CDC-USA), os resultados de testes sorológicos não devem ser usados como base única para diagnosticar, excluir ou informar o *status* de infecções por SARS-CoV-2. Ainda, segundo o órgão regulador de administração de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration - FDA), profissionais de saúde devem utilizar testes sorológicos com o objetivo de detectar anticorpos para SARS-CoV-2 e auxiliar na identificação de pessoas que foram expostas ao vírus ou que tenham se recuperado de uma infecção por COVID-19.⁵

Estudos sugerem que a maioria dos pacientes desenvolvem anticorpos apenas na segunda semana depois do início dos sintomas.⁶ Isso significa que o diagnóstico de COVID-19 baseado na detecção de anticorpos só será possível em uma fase de recuperação, quando muitas oportunidades clínicas de intervenção e interrupção da transmissão da doença são perdidas. Dessa forma, baseado nos dados existentes até o momento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) não recomenda o uso de testes rápidos sorológicos na prática clínica, mas encoraja a continuidade do trabalho em identificar sua utilidade em estudos de vigilância epidemiológica.⁷

Por outro lado, o Ministério da Saúde brasileiro considera a utilização de testes sorológicos como um dos critérios laboratoriais para a confirmação da doença por COVID-19 em pacientes com Síndrome Gripal (SG) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) se tiverem IgM ou IgG positivo, desde

que coletado após o sétimo dia de sintomas.⁸ No entanto, o mesmo documento adverte que o teste deve ser usado como uma ferramenta de auxílio para o diagnóstico da COVID-19 e seu resultado deve ser interpretado por um médico com a utilização de outros dados clínicos e exames laboratoriais confirmatórios.⁸

Dessa forma, considerando a necessidade de melhor compreensão sobre a interpretação e aplicação de testes sorológicos para COVID-19, esta revisão pretende apontar os principais conhecimentos técnicos, bem como suas aplicações práticas, para que os profissionais médicos e epidemiologistas possam fazer uso dessa ferramenta diagnóstica da melhor maneira possível durante a pandemia.

IMUNOPATOGENICIDADE DA COVID-19

Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias - PR (ABIH)

Dra. Claudia Fernanda de Lacerda Vidal - PE (ABIH)

- **A resposta imune à infecção por SARS-CoV-2 combina uma defesa inata reduzida com uma exuberante produção de citocinas.**
- **Injúria endotelial grave, trombose e microangiopatia são exemplos de danos causados pela infecção por SARS-CoV-2.**

Existe uma lacuna científica sobre como o sistema imune responde à infecção por SARS-CoV-2, pois o conhecimento sobre esta doença ainda está sendo produzido à medida que a pandemia evolui. Os modelos animais de infecção celular por SARS-CoV-2, em adição ao estudo do perfil sérico de pacientes com COVID-19, têm demonstrado uma defesa inata reduzida combinada com uma produção exuberante de citocinas.⁹

A resposta imune é essencial para controlar e eliminar a infecção por coronavírus, entretanto, uma resposta desregulada pode resultar em danos celulares mais graves. A imunidade inata é responsável por inibir a replicação viral, promover o *clearance* viral, induzir reparo tecidual e desencadear uma provável resposta imune prolongada contra o vírus.¹⁰

Uma resposta inata efetiva contra uma infecção viral depende da resposta do Interferon Tipo I, desencadeando uma cascata que culmina com o controle da replicação viral e indução da resposta imune adaptativa efetiva.¹¹

As células infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 podem escapar do Interferon I resultando em replicação viral não controlada. A resposta celular à infecção pelo SARS-CoV-2 também pode ser inapropriada, pelas citocinas elevadas e alta expressão de IL-6.⁹

A expressão de genes pró-inflamatórios, especialmente as quimiocinas, são marcadamente elevadas nos casos de COVID-19 em comparação com casos de pneumonia comunitária ou em controles saudáveis, sugerindo que SARS-CoV-2 pode levar a uma hiper citoquinemia.¹²

A intensa resposta inflamatória sistêmica à infecção pelo SARS-CoV-2 possui características que lembram uma "tempestade" de citocinas, como já referido, também denominada Síndrome de Ativação Macrofágica (MAS, do inglês "*macrophage activation syndrome*"). Esta cursa com concentrações de marcadores inflamatórios e ferritina elevados, resultando em ativação local das células endoteliais vasculares pulmonares, disfunção da microvasculatura, expressão do fator tissular ativado, infiltração por macrófagos e neutrófilos ativados, amplificando a ativação da cascata de coagulação, sendo progressivamente exacerbada pelo desenvolvimento de hipóxia local, estabelecendo um ciclo tromboinflamatório.¹³

Toda essa resposta alterada é expressada em dano

tecidual. Em um exame de autópsia pulmonar utilizando imunohistoquímica de 7 pacientes que faleceram de COVID-19, o padrão encontrado foi dano alveolar difuso e infiltração perivascular por células T. Ainda foram observadas características vasculares distintas, consistindo em injúria endotelial severa associada a presença do vírus intracelular e membranas celulares rompidas. A análise histológica demonstrou trombose e microangiopatia disseminada, sendo que microtrombos capilares foram 9 vezes mais prevalentes em COVID-19 do que em influenza H1N1.¹⁴

O modelo proposto por McGonagle et al (2020), para explicar os mecanismos imunes associados à coagulopatia intravascular pulmonar, resume as principais características na figura 1.¹³

Fatores imunes implicados na coagulopatia intravascular pulmonar

- Dano alveolar difuso e inflamação
- Inflamação intersticial difusa
- Ativação extensiva dos macrófagos pulmonares (MAS-like)
- Desregulação da resposta imune inata pulmonar (receptor ACE2 *downregulation*)
- Resposta imune adaptativa a COVID-19
- Ativação da imunidade inata com idades mais avançadas
- Modificações da cascata da coagulação de acordo com a idade
- Ventilação mecânica forçando moléculas imunoestimulatórias virais para a microvasculatura, aumentando a propensão para imuno trombose.

MAS Macrophage activation syndrome; ACE2 angiotensin-converting enzyme 2, COVID-19 Coronavirus disease 2019. Fonte: (13)

Figura 1. Fatores imunes na coagulopatia intravascular disseminada.

Diante das limitações sobre o conhecimento da imunopatogênese da infecção pelo SARS-CoV-2, a resposta imune induzida para proteção dos indivíduos contra re-exposições ao vírus necessita de mais evidências.

Um modelo de infecção experimental (macacos Rhesus) demonstrou “clusters” multifocais de infecção SARS-CoV-2 em pneumócitos alveolares e células ciliadas epiteliais brônquicas, com intenso infiltrado inflamatório de polimorfonucleares, macrófagos positivos CD68 e CD163, linfócitos TCD4+ e CD8+ e superregulação do gene MX1-interferon-1, o que denota resposta imune celular e humoral, inclusive com proteção contra reinfecção por SARS-CoV-2. No entanto, baixos níveis residuais do mRNA subgenômico em swab nasal em alguns animais, e resposta imune anamnésica em todos os macacos seguindo a re-exposição ao vírus sugere que a proteção foi mediada por controle imunológico e induziu a produção de anticorpos neutralizantes, embora a relativa importância desse achado, de outros anticorpos funcionais, das imunidades celular e inata para proteção contra SARS-CoV-2 precisam ser melhor determinados.¹⁵

TESTES SOROLÓGICOS

Dr. Carlos Eduardo dos Santos Ferreira - SP (SBPC/ML)

Dra. Eliane Aparecida Rosseto-Welter - SP (SBPC/ML)

Dra. Claudia Fernanda de Lacerda Vidal - PE (ABIH)

Dra. Lessandra Michelin - RS (SBI)

Dr. Alberto Chebabo - RJ (SBI)

- **Anticorpos contra os antígenos do SARS-CoV-2 IgG, IgM e IgA e totais podem ser detectados em sangue total, soro ou plasma por testes convencionais (ensaios imunoenzimáticos ou quimioluminescência) ou testes rápidos imunocromatográficos.**
- **A acurácia dos testes sorológicos varia por metodologia, antígeno empregado e momento da coleta (idealmente após 10º dia para IgM IgA e anticorpos totais e, após 15º dia, para IgG).**

O teste padrão ouro para o diagnóstico da COVID-19 é o RT-PCR. Contudo na indisponibilidade do RT-PCR e, em algumas circunstâncias, a COVID-19 pode ser identificada indiretamente pela mensuração da resposta imune do hospedeiro à infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pelos testes sorológicos.

Diferentemente dos métodos de biologia molecular, para o desenvolvimento de testes imunológicos os fabricantes precisam obter antígenos virais ou recombinantes, avaliar em testes preliminares se os antígenos purificados são de fato imunogênicos e específicos.

Os principais antígenos imunogênicos utilizados pelos fabricantes são os antígenos da nucleoproteína (NC) e os antígenos do *spike*, proteína de fixação do hospedeiro.¹⁶

À semelhança do SARS-CoV-1, a proteína S do SARS-CoV-2 liga-se à superfície celular por meio dos receptores conversores de angiotensina-2 (ACE2). Anticorpos neutralizantes parecem ser predominantemente dirigidos para a proteína S, enquanto a proteína NC tem papel crucial na replicação viral e induz produção de anticorpos mais cedo. Os testes que detectam anticorpos contra N costumam ser mais sensíveis e aqueles com detecção de anticorpos contra receptor da proteína S (RBD-S), testes mais específicos e possivelmente mais neutralizantes.¹⁷

Os exames sorológicos disponíveis para diagnóstico da COVID-19 se baseiam na ligação de antígenos aos anticorpos, com versões que podem detectar os anticorpos ou os antígenos virais. Aqueles que identificam os antígenos virais na secreção nasal, principalmente por imunocromatografia, ainda requerem melhorias técnicas para aumentar a sensibilidade analítica, no uso do diagnóstico laboratorial. Estes testes podem ter mais resultados falso-negativos, quando comparados com a pesquisa do vírus pelo método de RT-PCR.^{18,19}

Os métodos convencionais, disponíveis no Brasil até o presente momento, são pesquisa de IgG e IgM por quimioluminescência e IgG e IgA por ELISA. Mais recentemente estão disponíveis metodologias que detectam anticorpos totais ou apenas IgG por eletroquimioluminescência. A acurácia destes testes pode variar não só pelo método e tipo de antígeno empregado na reação, mas também pelo tempo de coleta do início dos sintomas (idealmente após 10º dia para IgM e IgA e após 15º dia para IgG).²⁰

As versões que detectam anticorpos contra os antígenos do SARS-CoV 2 podem ser das classes IgG, IgM, IgA ou Anticorpos Totais (IgG + IgM), em materiais de amostras de sangue total, soro ou plasma do paciente.¹⁶ Estes testes sorológicos para COVID-19 podem ser divididos em dois tipos:

- **testes rápidos** que utilizam a metodologia imunocromatográfica.
- **testes sorológicos** realizados por técnicas convencionais de ensaios imunoenzimáticos (ELISA-*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) por detecção em plataformas de quimioluminescência (CLIA) ou eletroquimioluminescência (EIA);

Existem algumas diferenças entre os testes sorológicos rápidos e convencionais. Além das metodológicas, os testes sorológicos rápidos para pesquisa de Anticorpos IgG e IgM e

totais tem a vantagem de serem liberados em menor tempo (20 minutos aproximadamente) e realizados na própria unidade de coleta, farmácias, clínicas habilitadas e nos laboratórios clínicos. Já os testes sorológicos convencionais, realizados apenas em laboratórios clínicos, identificam anticorpos IgG, IgM, IgA e totais de forma qualitativa ou semi-quantitativa, sendo mais controlados e menos subjetivos, com um prazo de liberação de 24h a partir do momento que a amostra chega ao laboratório. Estes testes permitem o acompanhamento do paciente para reavaliação de possível viragem sorológica dos anticorpos da classe IgG ou aumento do título do mesmo, quando os resultados estão muito próximos do ponto de corte, na primeira coleta.²¹

Os testes rápidos possuem desempenhos melhores quando são utilizados em amostras de soro ou plasma, quando comparados com amostras de sangue total ou capilar, principalmente quanto à sensibilidade diagnóstica.²² Por isto, alguns laboratórios têm recomendado em suas rotinas que as amostras de sangue sejam colhidas, centrifugadas (utilização do soro) e enviadas para processamento na área técnica laboratorial. Ainda assim, o desempenho de alguns testes rápidos mesmo em amostras de soro, tem apresentado variações na sensibilidade e especificidade quando comparado com as informações geradas pela bula pelo fabricante.²³

Com a demanda aquecida para o diagnóstico da COVID-19 diferentes fabricantes pelo mundo desenvolveram algumas destas metodologias com diferentes tipos de antígenos (epítopos proteicos do arcabouço viral) e cada qual com o seu desempenho na identificação dos anticorpos. Outros fatores conhecidos podem interferir no desempenho dos testes rápidos, entre eles: o volume de amostra utilizada, temperatura e a umidade do local do processamento da amostra.²⁴

Além disso, é preciso submeter os novos testes a ensaios que forneçam parâmetros diagnósticos como: sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo. Assim, fabricantes diferentes, podem oferecer acurácia distintas para o mesmo tipo de teste. Além das variações inerentes às características dos ensaios, está o perfil de prevalência em diferentes populações. Todos estes fatores podem influenciar diretamente nos valores preditivos positivos e negativos dos resultados que precisam ser interpretados pelos médicos solicitantes.^{16,25}

RT- LAMP SARS-CoV-2

Dra. Silvia Figueiredo Costa - SP (IMT- USP)

Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias - PR (ABIH)

- **Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP) é um método rápido, sensível e eficaz de amplificação de ácido nucleico cujo resultado é visual (colorimétrico) o que possibilita o seu uso a beira leito.**
- **Até o momento os estudos que utilizaram a metodologia RT-LAMP no diagnóstico de COVID-19 avaliaram casuísticas pequenas, no entanto o método é promissor e apresentou concordância de 95% com a RT-PCR em um estudo.**

A amplificação isotérmica mediada por loop, em inglês *Loop-mediated Isothermal Amplification* (LAMP) foi desenvolvida por Notomi et al. em 2000. É um método rápido, sensível e eficaz de amplificação de ácido nucleico cujo resultado é visual o que possibilita o uso a beira leito e na atenção primária.

A reação pode ser realizada em uma única condição térmica, isso devido a utilização da DNA polimerase Bst,

isolada da bactéria *Bacillus stearothermophilus*, a qual tem alta atividade de deslocamento.

LAMP é um método de amplificação altamente exponencial que amplifica o DNA alvo em quantidades de 10^9 - 10^{10} vezes entre 45 e 60 minutos a 60-65°C usando quatro a seis *primers* específicos para reconhecer seis a oito sequências do gene alvo.²⁶

Baek et al (2020) desenvolveram um ensaio de RT-LAMP para detectar SARS-CoV-2. Os conjuntos de primer para o ensaio transcriptase reversa LAMP (RT-LAMP) foram sintetizados para amplificar o gene do nucleocapsídeo do RNA viral (proteína N), e exibiram um limite de detecção de 102 cópias de RNA próximo à do qRT-PCR. O ensaio exibiu um período de detecção rápida de 30 minutos combinado com a visualização colorimétrica. Foram avaliadas 154 amostras de *swab* nasal das quais 14 eram de pacientes com COVID-19. O teste não apresentou reação cruzada com outros coronavírus, como HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e MERS-CoV, bem como vírus da Influenza (H1N1pdm, H3N2, H5N1, H5N6, H5N8 e H7N9), e outros vírus respiratórios. Entretanto, 2 amostras negativas por RT-PCR para SARS-CoV-2 foram positivas pelo RT-LAMP.²⁷

Um outro estudo conduzido por Yan et al. (2020), desenvolveu um ensaio de RT-LAMP para detectar SARS-CoV-2. Cinco conjuntos de *primers* que amplificam o gene *orf1ab* e o gene *spike* foram usados. A sensibilidade e a especificidade do método RT-LAMP foram avaliadas utilizando-se 130 amostras de *swab* nasal e lavado broncoalveolar de pacientes com infecção clinicamente suspeita de SARS-CoV-2. Entre eles, 58 foram confirmados como positivos e 72 negativos por RT-LAMP. A sensibilidade foi de 100% (IC95% 92,3% e 100%) e a especificidade de 100% (IC95% 93,7% e 100%) comparado com a RT-PCR. Este ensaio detectou o SARS-CoV-2 em um tempo médio de 26,28 +/- 4,48 min e os resultados podem ser identificados por observação visual.²⁸

Dois estudos com um número pequeno de pacientes com COVID-19 avaliou a identificação do vírus pela metodologia RT-LAMP usando variados espécimens clínicos incluindo saliva. A concordância do RT-LAMP com a RT-PCR foi de 95%.^{29,30}

SARS-CoV-2 EM SALIVA

Dra. Silvia Figueiredo Costa - SP (IMT- USP)

Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias - PR (ABIH)

- **Amostra de saliva pode ser considerada no diagnóstico de COVID-19.**
- **A positividade da RT-PCR para identificação do vírus SARS-CoV-2 na saliva varia de 78% a 84,2%.**

O uso da saliva para diagnóstico complementar da COVID-19 tem sido considerado, uma vez que contém vírus vivo (SARS-CoV-2), a partir do conteúdo do trato respiratório inferior, nasofaringe e glândulas salivares (a infecção da glândula salivar ocorre no início da infecção para os coronavírus).

Diferente de outros coronavírus, alta carga viral SARS-CoV-2 tem sido detectada na primeira semana após o início dos sintomas, o que aponta para a saliva como importante fonte de transmissão.³¹

Até o momento os estudos mostraram que a positividade da RT-PCR para identificação do vírus SARS-CoV-2 na saliva varia de 78% a 84,2%. Pasomsub et al. (2020) avaliaram 200 pares de amostras de saliva e de *swab* de orofaringe de pacientes com COVID-19. A sensibilidade e especificidade da RT-PCR para identificar o SARS-CoV-2 na amostra de saliva foram 84,2% (IC95% 60,4%-96,6%) e 98,9% (IC95% 96,1%-99,9%)

respectivamente.³²

A proporção de positividade da RT-PCR na saliva foi de 78% quando comparado com o *swab* nasal (100%), em estudo que avaliou pacientes internados em enfermarias e em unidades de terapia intensiva.³³

Por outro lado, em uma série de casos de 12 pacientes com COVID-19, 11 pacientes apresentaram saliva positiva para SARS-CoV-2 por RT-PCR.³⁴

REAÇÕES CRUZADAS DE TESTES SOROLÓGICOS PARA COVID-19

Dr. Rodrigo Schrage Lins - RJ (SBI)

Dra. Lessandra Michelin - RS (SBI)

Dr. Renato Kfour - SP (SBP)

- Reações cruzadas são descritas com outros coronavírus, Zika, Dengue e Fator Reumatóide
- Há pouca evidência de reação cruzada com anticorpos vacinais

Reações cruzadas sorológicas foram observadas anteriormente entre SARS-CoV e SARS-CoV-2, ou outros coronavírus.²⁰

Infecção prévia por SARS-CoV é uma causa possível de resultado falso positivo em exame sorológico para SARS-CoV-2 devido a uma grande similaridade estrutural da glicoproteína S (do inglês *spike glycoprotein*), presente na superfície dos coronavírus.³⁵

Há relatos de reações cruzadas com Zika (36) e dois casos de falso positivo de sorologias para COVID-19 que tiveram diagnóstico de Dengue.^{37,38}

Há pouca evidência de reação cruzada com anticorpos vacinais. Anticorpos de ligação e neutralização, e respostas de células T induzidas por vacinações de rotina na infância não reagiram de maneira cruzada com SARS-CoV-1 em camundongos inoculados experimentalmente.³⁹

É possível que pacientes vacinados para influenza tenham resultado falso positivo na detecção de anticorpos de fase aguda contra o SARS-CoV-2.⁴⁰ Nas informações técnicas de testes sorológicos de um laboratório foram testadas 40 amostras de pacientes recentemente vacinados para influenza

(amostras de uma soroteca pré COVID-19). São descritas amostras falso positivas em uma minoria dos testes de IgA (especificidade 97,5%), mas não de IgG (especificidade 100%).⁴¹

Recente estudo de Wang e cols. demonstrou que a presença de fator reumatoide é fator importante de interferência em resultados falso positivos para detecção de IgM para SARS-CoV-2.⁴² Casos de sorologias falso positivas em pacientes com doença autoimune também já foram descritas na literatura para SARS-CoV-1.⁴³

JANELA IMUNOLÓGICA DO SARS-CoV-2

Dr. Carlos Eduardo dos Santos Ferreira - SP (SBPC/ML)

Dra. Eliane Aparecida Rosseto-Welter - SP (SBPC/ML)

Dra. Lessandra Michelin - RS (SBI)

Dr. Rodrigo Schrage Lins - RJ (SBI)

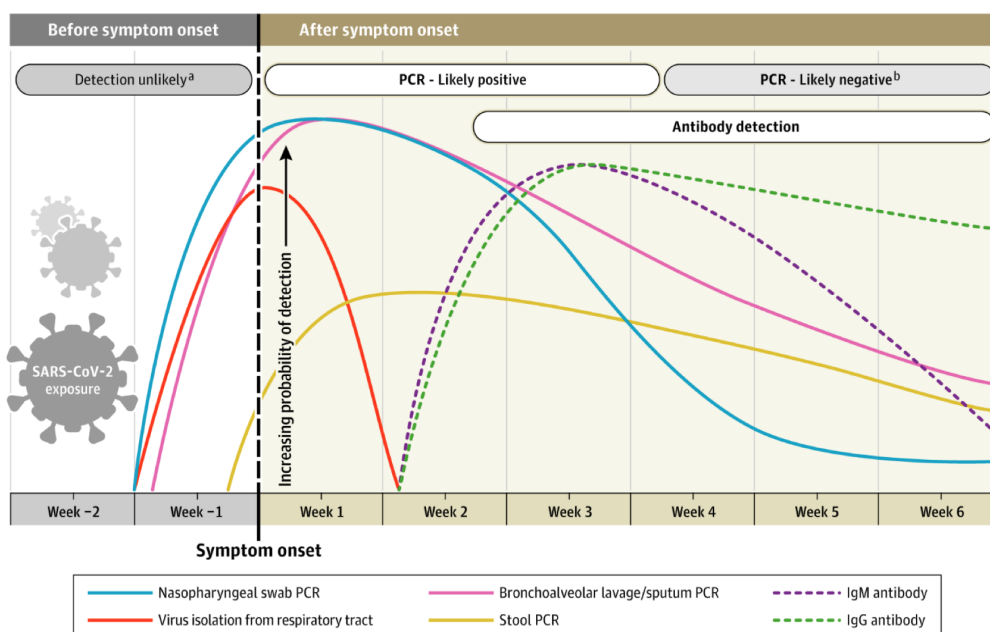
- O período médio de janela imunológica é 7-10 dias
- Após 30 dias da infecção, espera-se que 100% dos pacientes possuam anticorpos totais ou IgG detectáveis

Classicamente, frente à exposição viral, o hospedeiro inicia a resposta imune e a produção dos anticorpos contra o SARS-CoV-2, determinando manifestações clínicas ou não. Esta produção depende de vários fatores, entre eles: concentração viral, genótipo viral, imunidade e genética do hospedeiro.

O intervalo entre a exposição viral e a capacidade dos testes em identificar os anticorpos é a chamada janela imunológica. Para a COVID-19 o período médio é de 7 a 10 dias, mas pode variar para períodos mais curtos e mais tardios, dependendo dos fatores acima.

A variação estimada ao longo do tempo em testes de diagnóstico para detecção de infecção por SARS-CoV-2 em relação ao início dos sintomas está na figura 2. A dinâmica viral e a comparação com a produção dos anticorpos durante a evolução da COVID-19 são assim facilmente entendidos.⁴⁴

A proporção de pacientes com IgG específica para vírus positivo atingiu 100% aproximadamente 17 a 19 dias após o início dos sintomas, enquanto a proporção de pacientes com IgM específica para vírus positivo atingiu um pico de 94,1% aproximadamente 20 a 22 dias após o início dos sintomas. Durante as



Fonte: ⁴⁴

Figura 2. Variação estimada de detecção de infecção por SARS-CoV-2 em relação ao tempo de sintomas

primeiras 3 semanas após o início dos sintomas, houve aumento nos títulos de anticorpos IgG e IgM específicos para o vírus.⁴⁵

Um estudo publicado por Zhao et al.,⁴⁶ avaliou 173 pacientes e demonstrou janela imunológica maior do que 14 dias para anticorpos totais, IgG e IgM. Todos os pacientes positivaram IgM e anticorpos totais após 1 mês de evolução. Pacientes com RNA indetectável em amostra de trato respiratório coletado durante os dias 1-3, 4-7, 8-14, 15-39 desde o início dos sintomas tiveram 28,6% (2/7), 53,6% (15/28), 98,2% (56/57) e 100% (30/30) anticorpo total respectivamente detectado, concluindo que uso combinado de testes de RNA e anticorpos podem melhorar a sensibilidade do diagnóstico patogênico da COVID-19 em diferentes fases.

De acordo com a experiência não publicada de especialistas da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica /Medicina Laboratorial (SBPC/ML), os resultados de alguns testes sorológicos realizados no Brasil no estado de São Paulo, onde foram detectados os primeiros casos do país, tem se apresentado semelhante ao que está exemplificado na figura 2, no entanto têm sido identificados alguns casos comportamentos diferentes dos habituais nos resultados de sorologia IgG e IgM, pelo método de Quimioluminescência.

- Permanência de anticorpos IgM por mais de 7 semanas, ainda sem tempo definido para sua negatização;
- Resultados de IgG falso-negativos ou IgG indeterminados, mesmo após 50 dias do início dos sintomas, com RT-PCR positivo;
- Resultados de IgG que começam a positivar após 20 dias do início dos sintomas, com crescimento lento, sem previsão de chegar ao resultado platô de concentração de IgG;
- Em alguns pacientes não se observa positividade de IgM, nem mesmo na fase ativa da infecção.

Como se trata de uma nova doença ainda em estudo, estas observações identificadas por especialistas devem ser cuidadosamente avaliadas em estudos futuros para atualização na interpretação dos exames sorológicos.

PROCESSO DE VALIDAÇÃO DE TESTES SOROLÓGICOS

Dr. Carlos Eduardo dos Santos Ferreira - SP(SBPC/ML)

Dra. Eliane Aparecida Rosseto-Welter - SP (SBPC/ML)

Dr. Marcelo Carneiro - RS (ABIH)

- **Testes sorológicos devem ser validados antes de serem utilizados na prática clínica.**
- **Requisitos mínimos de um processo de validação devem incluir amostras negativas preferencialmente de soroteca antes de dezembro de 2019 e amostras positivas, que sejam de pacientes com diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR.**

No Brasil, por conta da pandemia, o registro de testes diagnósticos para COVID-19 foi acelerado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁴⁷ e uma publicação do Ministério da Saúde Brasileiro foi divulgada com os detalhes de acurácia destes testes registrados.⁴⁸

Por conta da preocupação com a qualidade dos diferentes materiais autorizados, a validação dos testes com amostras

conhecidas é um ponto fundamental para avaliar o produto para uso laboratorial. Via de regra, cada laboratório deve estabelecer uma estratégia de validação dos testes que serão oferecidos.

A principal premissa para um uma validação de um teste sorológico para COVID-19 é a identificação de amostras que sejam verdadeiramente negativas e verdadeiramente positivas.

Nacionalmente, com o objetivo de realizar a avaliação dos diferentes kits diagnósticos comercializados no país, foi realizado um projeto conjunto entre sociedades científicas e associações (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, Associação Brasileira de Medicina Diagnóstica e a Câmara Brasileira de Diagnóstico Laboratorial) em parceria com laboratórios públicos e privados, cuja participação é voluntária e pode ser acessada em (www.testecovid19.org), que inclui as seguintes considerações:

- Para identificação das amostras negativas, deve-se utilizar sorotecas de amostras coletadas até dezembro/19 (quando coronavírus ainda não havia se instalado no Brasil). Preferencialmente amostras sabidamente negativas para HIV, hepatite B, hepatite C e outros vírus.
- Para as amostras positivas, que sejam de pacientes com diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR, preferencialmente coletadas em diferentes tempos de início de sintomas, considerando as respostas de produção de IgM e IgG, que podem ser consideradas com mais de 7, 10, 15 ou mais de 20 dias. Como exemplo, o número de amostras para o estudo comparativo pode somar 100 amostras, sendo pelo menos 50% das comprovadamente positivas, 40% das amostras negativas. Caso seja possível avaliar resultados de índice ou concentração de anticorpos, vale considerar que dentre as positivas, 5 a 10% tenham resultados próximos ao limite de detecção do método.
- Além do estudo comparativo, pode ser feito o estudo de imprecisão, preferencialmente com amostras de paciente, com resultados conhecidos. Como por exemplo, a realização dos testes de repetibilidade (intra-ensaio), doze replicatas de três amostras, sendo uma positiva alta, uma positiva baixa e uma negativa, preferencialmente com lotes diferentes do conjunto diagnóstico. A realização de testes de reprodutibilidade (inter-ensaio), com doze replicatas das mesmas três amostras, sendo feito quatro dosagens em três dias diferentes. Para os cálculos aconselha-se realização de sensibilidade, especificidade, VPP (valor preditivo positivo) e VPN (valor preditivo negativo). Os resultados esperados devem estar próximos ao encontrado no estudo do fabricante – informado na bula do kit. Porém algumas diferenças podem existir devido às diferentes condições clínicas, período do início dos sintomas (“tempo de viragem sorológica”), dados epidemiológicos, entre outras.²⁵

Este é um exemplo simples e prático de como proceder uma validação, porém vale destacar que existem diferentes tipos de protocolos. E, como se trata de um vírus novo, muitos estudos devem surgir sugerindo novos interferentes nos diferentes kits disponíveis.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DE TESTES PARA SARS-CoV-2

Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias-PR (ABIH)

Dr. Marcelo Carneiro - RS (ABIH)

Dr. Carlos Eduardo dos Santos Ferreira - SP (SBPC/ML)

Dra. Eliane Aparecida Rosseto-Welter - SP (SBPC/ML)

Dra. Lessandra Michelin - RS (SBI)

Dr. Alberto Chebabo - RJ (SBI)

Dr. Clóvis Arns da Cunha - PR (SBI)

Dr. Jaime Luis Lopes Rocha - PR (SBI)

- **Testes sorológicos não devem ser interpretados isoladamente para definição de doença por COVID-19 e não podem ser relacionados com o período de infectividade da doença isoladamente.**
- **Para uma interpretação adequada do resultado de um teste sorológico para SARS-CoV-2, há necessidade de conhecimento da acurácia e método do teste analisado, janela imunológica e momento da coleta em relação à história de sintomas.**

Para uma adequada interpretação do resultado de testes sorológicos para SARS-CoV-2 há necessidade de considerar além da situação clínica, também questões relacionadas à janela imunológica em relação ao momento que o teste foi realizado, além de informações sobre a acurácia e método do teste.⁴⁴

Testes sorológicos não devem ser utilizados isoladamente para definir doença ou infectividade por COVID-19. Para identificar se o indivíduo está infectado, é necessária a realização de um teste viral ou RT-PCR. De forma resumida, um teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 positivo está relacionado a uma infecção atual. Já os testes sorológicos positivos estão relacionados a infecções ou contatos prévios.⁴⁹

Com o intuito de facilitar a interpretação clínica dos testes sorológicos no contexto da infecção por COVID-19, baseando-se em experiência clínica e nas evidências apontadas nesse artigo, esta revisão propõe uma tabela resumo com os principais achados e interpretações possíveis (Tabela 1).

Nota 1. Para diagnóstico de infecção ativa em pacientes sintomáticos ou suspeitos de COVID-19, o teste padrão é RT-PCR.

Nota 2. O período ideal para coleta de RT-PCR em swab

oronasofaríngeo/secreção traqueal (paciente em ventilação) é entre o 3º e o 7º dia de sintomas.

Nota 3. O período recomendado para coleta de sorologia em sintomáticos é após o 10º dia, preferencialmente, após o 14º dia.

Nota 4. Os testes diagnósticos devem ser realizados, preferencialmente, em pacientes sintomáticos, exceto os testes sorológicos em inquéritos epidemiológicos.

Nota 5. O teste sorológico para anticorpos totais inclui IgM e IgG, sem diferenciação entre um e outro, e poderiam ser interpretados na tabela tanto na coluna IgM, quanto na coluna IgG.

Nota 6. Para melhor interpretação do resultado dos testes diagnósticos é importante considerar, além da clínica, também as questões relacionadas a possibilidade de falso negativo, a depender de fatores como momento da coleta em relação aos sintomas e condições pré-analíticas.

Algumas situações podem indicar a necessidade de repetição de um teste sorológico. De acordo com especialistas da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica estas situações incluem:

- IgM reagente e IgG não reagente, para avaliação de possível soroconversão de IgG ou falsos positivos de IgM. Amostras com intervalo de pelo menos duas semanas entre as coletas.
- IgM não reagente e IgG reagente próximo ao limite de detecção ou para testes qualitativos reagente de fraca intensidade, para avaliação de aumento de título dos anticorpos IgG. Preferencialmente amostras com intervalo de pelo menos duas semanas. Objetiva-se observar aumento de 4 vezes no título do IgG para considerar resposta imune específica contra o vírus e afastar os falso-positivos de IgG.

Sobre a imunidade conferida pelos títulos de IgG, ainda existem muitas incertezas. Estes anticorpos podem não ser duradouros ou ainda não serem capazes de evitar reativação, dado o reconhecimento de possível latência viral ou novas infecções.¹⁶ Segundo a OMS, não há no momento evidência que ateste que pessoas que tenham se recuperado da COVID-19 tenham anticorpos protetores contra uma segunda infecção.⁵⁰

Tabela 1. Interpretação prática dos exames moleculares e sorológicos com sintomas relacionados e significado.

Sintomas	RT-PCR	IgM/IgA	IgG	Interpretação
sim	-	-	-	Considerar outros diagnósticos (sugere-se diagnóstico diferencial com outras viroses respiratórias, como influenza, a depender do tempo de sintomas), falso negativo ou janela imunológica
sim	+	-	-	Doença ativa, transmissão provável
sim	+	+	-	Doença ativa, transmissão provável
sim	+	+	+	Doença ativa, transmissão provável
sim	+	-	+	Doença ativa, transmissão provável
não	+	-	-	Infecção assintomática, transmissão possível
não	+	+	-	Infecção assintomática, transmissão possível
não	+	-	+	Infecção assintomática, transmissão possível (baixa probabilidade)
não	+	+	+	Infecção assintomática, transmissão possível (baixa probabilidade)
não	-	+	+	Infecção assintomática prévia, não transmitindo
não	-	+	-	Provável falso-positivo, não transmitindo, sugerido repetir sorologia em 14 dias e/ou RT-PCR
não	-	-	+	Infecção prévia, não transmitindo
não	-	-	-	Nunca teve infecção ou contato prévio, susceptível

Legenda: - negativo; + positivo.

APLICAÇÃO DOS TESTES SOROLÓGICOS

Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias - PR (ABIH)

Dr. Marcelo Carneiro - RS (ABIH)

Dra. Lucianna Auxi Costa - CE (ABIH)

Dr. Luiz Carlos Von Bahten - PR (CBC)

Dr. Leonardo Emílio da Silva - GO (CBC)

Dr. Ricardo V. Cohen - SP (CBC)

Dr. Reitan Ribeiro - PR (SBCO)

Dr. Alexandre Ferreira Oliveira - MG (SBCO)

Dr. Heber Salvador de Castro Ribeiro - SP (SBCO)

- **Testes sorológicos para SARS-CoV-2 podem ser usados como exame complementar para diagnóstico de infecção prévia ou recente por COVID-19 especialmente quando a infecção viral está em via aérea baixa e o RT-PCR pode ser negativo em secreção de oronasofaringe.**
- **Testes sorológicos para SARS-CoV-2 também podem ser indicados para estudos populacionais, porém deve-se ter atenção quanto à validação e acurácia dos testes utilizados, bem como seleção da amostra e interpretação de resultados.**
- **Testes sorológicos para SARS-CoV-2 não estão indicados para pré-operatório de cirurgia eletiva e também não devem ser utilizados na identificação e controle de surtos entre profissionais de saúde, por não indicarem período de infectividade ou transmissibilidade da doença.**

Papel Complementar no diagnóstico de COVID-19

Uma das principais aplicações práticas dos testes sorológicos para COVID-19 é o auxílio complementar no diagnóstico de infecções em via aérea baixa, quando RT-PCR em secreção de oronasofaringe pode fornecer resultado negativo.^{47,51}

Também podem ser usados para pacientes que se apresentam para atendimento tardiamente após duas semanas do início dos sintomas, quando o período ideal para coleta de RT-PCR já expirou e resultado negativo pode ser mais frequente.⁴⁴

Sobre o tempo para soroconversão, um estudo chinês avaliou 41 pacientes com COVID-19 confirmada por RT-PCR e com amostra de soro seriadas disponíveis entre os dias 3 e 43 de doença. Os casos foram classificados clinicamente em leves, moderados e graves. Nessa análise, 97,6% dos pacientes (40/42) foram positivos para IgG e 87,8% (36/41) para IgM. O pico de

anticorpos alcançou seu máximo em 30 dias, enquanto o pico de IgM foi no décimo oitavo dia, declinando após esse tempo. Um achado interessante neste estudo foi de que tanto o nível de IgG quanto de IgM tiveram soroconversão e picos mais precoces nos pacientes com doença crítica do que naqueles com doença leve ou moderada.⁵²

Abaixo segue uma tabela com o resumo das principais vantagens e limitações de testes sorológicos para o diagnóstico da COVID-19.

Estudos Populacionais

Os estudos de soroprevalência são importantes para a verificação de pessoas assintomáticas ou oligossintomáticas, bem como para contabilizar a fração de população exposta, gerando informação sobre a estratégia de imunidade em rebanho. Além de disso, podem auxiliar no direcionamento das políticas públicas de atuação para controle da doença.¹⁷

Em um estudo de metanálise em soro prevalência dos anticorpos IgG nas populações suscetíveis da Alemanha (Gangelt), Suíça (Geneva) e alguns estados dos Estados Unidos (Chelsea-MA, São Miguel-CO, Santa Clara-CA, Los Angeles-CA) identificou índices de 14% (70/500), 4,06% (35/760), 31,5% (63/200), 2,01% (96/4757), 1,66% (43/2583), 4,05% (35/863) respectivamente. A metodologia variou entre testes rápidos (IgG/IgM) e ELISA. Pela conclusão do estudo, muitas populações possuíam níveis significativos de anticorpos contra o vírus SARS-CoV-2 e estavam de acordo com a característica da população. A qualidade da soroprevalência depende do tamanho da amostra a ser estudada e da sensibilidade e especificidade do teste usado. Uma alta prevalência de anticorpos em uma população pode ajudar a entender a probabilidade de infecções assintomáticas ou infecções com sintomas leves. Ainda, alta prevalência de anticorpos indica que uma significativa fração da população já foi exposta, diminuindo a estimativa da taxa de fatalidade da infecção e providenciando possíveis pistas para imunidade herdada.⁵³

Em um estudo brasileiro com doadores de sangue do estado do Rio de Janeiro entre 14 a 27 de abril de 2020 observou-se uma prevalência não ajustada de 4% (CI 3,3 – 4,7%) e ajustada para a população do estado de 3,8% (95% CI 3.1-4.5%). Nessa análise a variável mais significativamente associada com a prevalência bruta foi o período da coleta, sendo mais tarde, maior prevalência. Sobre o perfil desta população, quanto mais jovens, maior a prevalência e menor o nível educacional.⁵⁴

De forma resumida, as principais considerações sobre aplicação de testes sorológicos em estudo populacionais estão na tabela 3.

Tabela 2. Principais vantagens e limitações do uso de testes sorológicos na investigação diagnóstica de COVID-19.

Vantagens	Limitações e Considerações
<ul style="list-style-type: none"> • Pode ajudar no diagnóstico de casos suspeitos especialmente quando RT-PCR é negativo, mas a tomografia de tórax é sugestiva. • Pode melhorar a sensibilidade do diagnóstico em pacientes que se apresentam tardiamente com a doença (baixa carga viral). • Pode auxiliar no diagnóstico de pacientes em que amostras do trato respiratório inferior não está disponível. 	<ul style="list-style-type: none"> • Improvável de auxiliar no diagnóstico em estágios iniciais (< 7 dias) • Pode não detectar casos assintomáticos • Teste negativo não pode descartar uma infecção • IgM aparece antes, mas é menos específico

Fonte: Adaptado de ¹⁷

Tabela 3. Considerações sobre a utilização de testes sorológicos em estudos populacionais.

Indicação	Vantagens	Limitações e Considerações
Análise situacional ou vigilância sorológica epidemiológica para estimar soro prevalência e soro conversão	<ul style="list-style-type: none"> Pode estimar o número de pessoas previamente infectadas para informar as autoridades públicas Pode informar estimativas mais precisas da taxa de mortalidade por infecção Amostra serial para estimar a soro incidência. 	<ul style="list-style-type: none"> Poder requerer alto número de testes A escolha da população estudada e a fonte das amostras de soro são importantes para evitar vieses em estimativas

Fonte: Adaptado de ¹⁷

Profissional de Saúde

Profissionais da saúde representam a linha de frente para o atendimento a pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 e justifica-se adoção de uma estratégia de testagem que possa identificar situações de risco para transmissão com afastamento oportuno, mas também retorno ao trabalho daqueles que já não estejam mais em situação de transmissibilidade.

Para testagem de profissionais com sintomas agudos, a indicação é a realização de RT-PCR para SARS-CoV-2, assim como para os pacientes de forma geral. Testes sorológicos poderiam também ser indicados, porém após o sétimo dia de sintomas.

No Brasil, de acordo com a Nota Técnica N° 11/2020 – DESF/SAPS/MS (55) foram disponibilizados testes rápidos para detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 a ser realizado prioritariamente em profissionais de saúde e profissionais de segurança pública em atividade, além de pessoas com diagnóstico de síndrome gripal que residam no mesmo domicílio que um profissional da saúde ou da segurança em atividade. Segundo a nota, o teste deve ser realizado após um mínimo de 7 dias completos desde o início de sintomas e pelo menos 72 horas assintomáticos, com a orientação de que caso o resultado seja negativo, o profissional pode retornar ao trabalho, porém se positivo, deve permanecer afastado por 14 dias após o início dos sintomas.

Uma experiência inglesa recente publicada em abril/2020 relatou uma estratégia de rastrear profissionais da saúde em uma rede de hospitais com o objetivo de identificar e isolar rapidamente profissionais infectados e assim prevenir disseminação para pacientes e outros profissionais. A estratégia baseou-se em um sintoma inicial (febre ou tosse aguda) para indicação de realização de RT-PCR em amostra de *swab* oronasofaríngeo. Entre 10 e 31 de março foram realizados 1666 testes para SARS-CoV-2 em 1654 profissionais e 240 (14%) foram positivos. O percentual de positividade foi aumentando ao longo dos dias de acompanhamento, de 5% (2/38) entre os dias 10 e 11 de março para 20% (29/146) entre os dias 30 e 31 de março. Foi realizada ainda uma comparação de positividade entre as categorias profissionais, sendo que entre aqueles com contato direto com pacientes foi identificado 15% de positivos (128/834) e entre aqueles com menor contato, 16% (14/86) ou nenhum contato clínico 18% (20/109), sugerindo que a transmissão nosocomial não foi o fator mais importante e que as estratégias de isolamento e equipamentos de proteção individual pareceram suficientes para prevenir altos índices de transmissão nosocomial.⁵⁶

Em Barcelona (Espanha), em um estudo realizado entre 28 de março e 9 de abril, foi recrutada uma amostra aleatória de 578 profissionais de saúde para os quais foi coletado *swab* nasofaríngeo para RT-PCR e sangue para quantificação de IgM, IgA e IgG. Destes, 39 (6,7%) tinham sido previamente diagnosticados com COVID-19 por RT-PCR, 14 (2,4%) tiveram um RT-PCR positivo no recrutamento e 54 (9,3%) foram positivos para IgM e/ou IgG e/ou IGA. Entre estes 54 soropositivos, 21 (38,9%) não tinha sido previamente diagnosticado com COVID-19, embora entre estes, 10 reportaram sintomas passados que seriam compatíveis com COVID-19.⁴⁷

Embora testes sorológicos não sejam adequados para diagnósticos de casos agudos, eles são importantes para definir questões epidemiológicas incluindo taxa de ataque na população e identificar indivíduos possivelmente imunes.⁵⁷

Inquéritos sorológicos podem ser utilizados em larga escala ou em uma comunidade ou população especial como profissionais de saúde.⁵⁸ Na população em geral, estes estudos podem prover uma estimativa mais completa de como está a incidência da infecção e assim auxiliar nas medidas de controle como distanciamento social.

Se optado por realizar pesquisa sorológica em profis-

sionais de saúde assintomáticos, é importante que a estratégia adotada seja capaz de responder as perguntas a que se destina, sem, no entanto, afetar a força de trabalho. Dessa forma, na testagem de profissionais assintomáticos, a utilização de IgG talvez seja o mais indicado.

Pré-operatório de cirurgias eletivas

Considerando que pacientes eletivos devem ser sempre triados para sintomas respiratórios previamente à cirurgia, a utilização de testes sorológicos para identificar potenciais pacientes assintomáticos transmissores não está indicada, já que o teste tem por objetivo identificar anticorpos produzidos por uma infecção prévia e a acurácia do resultado dependente do tempo de coleta do exame em relação ao início dos sintomas.⁴⁴

Sendo assim a presença de um anticorpo positivo seja IgG ou IgM não implica em dizer que o paciente é carreador do SARS-CoV-2 e dessa forma não é capaz de identificar carreadores assintomáticos, portanto reforça a sua inutilidade na avaliação de pacientes eletivos em pré-operatório.⁵⁹

Quando optado por protocolos de *screening* pré-operatório, o teste indicado seria RT-PCR, porém as limitações da realização do teste em pessoas assintomáticas devem ser consideradas.⁶⁰

RESULTADOS SOROLÓGICOS E PRECAUÇÕES RESPIRATORIAS

Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias - PR (ABIH)

Dra. Lucianna Auxi Costa - CE (ABIH)

Dr. Rodrigo Schrage Lins - RJ (SBI)

Dra. Cláudia Maria Dantas de Maio Carrilho - PR (SBI)

Dr. José A. Moura-Neto - BA (SBN)

Dr. Marcelo Mazza do Nascimento - PR (SBN)

- **Testes sorológicos não devem ser utilizados isoladamente para indicar ou retirar o paciente das precauções respiratórias.**
- **Os critérios para retirada do paciente com doença confirmada por COVID-19 das precauções respiratórias, quando indicado, devem incluir análise de sintomas e/ou teste de RT-PCR para SARS-CoV-2.**

Entendendo que os testes sorológicos não devem ser utilizados isoladamente para o diagnóstico de infecção ativa ou transmissibilidade da doença, também não são aplicáveis para a tomada de decisão de indicar ou retirar pacientes do isolamento. Esses resultados devem ser avaliados em associação ao quadro clínico e histórico do paciente e aos testes moleculares disponíveis. Sabe-se que anticorpos podem persistir muito tempo após o organismo ter eliminado a infecção.^{44,61}

A decisão sobre descontinuar as precauções baseadas na transmissão para pacientes com COVID-19 confirmada devem utilizar estratégias baseadas em sintomas ou testes moleculares, quando disponíveis.⁶¹ Preferencialmente, na disponibilidade de leitos, os pacientes confirmados devem ser mantidos em precauções respiratórias durante a hospitalização,⁴⁰ no entanto, caso seja optado por retirar o paciente do isolamento, pode ser adotada a estratégia de dois exames de RT-PCR consecutivos para SARS-CoV-2 negativos coletados com 24h ou mais entre eles ou então uma estratégia baseada em tempo de sintomas.⁶¹

Para situações de necessidade de descontinuação de precauções empíricas, se um alto nível de suspeita para COVID-19 existir, deve ser considerado manter as precauções e repetir

um segundo teste de SARS-CoV-2 RNA.⁶¹ E, se mesmo assim o resultado for negativo e já tiverem passado pelo menos 7 dias do início dos sintomas, os testes sorológicos podem auxiliar na confirmação ou descarte do diagnóstico, principalmente naquelas situações em que a infecção viral está concentrada no trato respiratório inferior.⁵¹

Em comparação feita pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) nenhum dos protocolos da China, Itália, Estados Unidos e Singapura recomendam fazer testes sorológicos como condição para retirada de isolamento. Todos indicam a utilização de critérios que envolvem quadro clínico e teste molecular RT-PCR.⁶²

Pela OMS, a recomendação atualizada sobre descontinuação do isolamento para pacientes confirmados sintomáticos pode ser feita após pelo menos 10 dias do início dos sintomas, mais três dias adicionais assintomático (sem febre ou sintomas respiratórios), sem a necessidade de novo teste. Já no caso dos assintomáticos, após 10 dias da realização do teste positivo.⁶³

Pelo CDC, a estratégia baseada em sintomas preconiza pelo menos 10 dias do início dos sintomas e pelo menos 3 dias da resolução da febre e melhora dos sintomas respiratórios. Se for utilizada uma estratégia baseada em teste, o paciente pode ser descontinuado da precaução se houver melhora dos sintomas e pelo menos 2 exames consecutivos de RT-PCR negativos, com pelo menos 24 horas entre um e outro. Porém, recomenda que seja consultado um especialista em doenças em doenças infecciosas sobre a descontinuidade das precauções para pacientes que podem permanecer transmitindo em períodos superiores a 10 dias, como por exemplo imunocomprometidos.⁶¹

REFERÊNCIAS

1. Ensheng Dong, Hongru Du LG. An Interactive Web-Based Dashboard to Track COVID-19 in Real Time. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;5(January):533–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32087114/>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020;323(13):1239–42. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
3. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Rydzynski Moderbacher C, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* [Internet]. 2020;1–13. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
4. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* (80-) [Internet]. 2020;368(May):eabb5793. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/368/6493/860/tab-pdf>
5. Date R. Frequently Asked Questions about Coronavirus (COVID-19) for Laboratories [Internet]. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. 2020. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/faqs.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2F2Flab%2F2Flab-testing-faqs.html
6. Ying L, Yue-ping L, Bo D, Feifei R, Yue W, Jinya D, et al. Diagnostic Indexes of a Rapid IgG/IgM Combined Antibody Test for SARS-CoV-2. *medRxiv* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20044883v1.full.pdf>
7. WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. 2020. p. 2–3. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
8. BRASIL M da S. Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. *Vigilância Integr Síndromes Respir Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Inflú e outros vírus Respir* [Internet]. 2020;3:1–37. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/06/GuiaDeVigiEp-final.pdf>
9. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* [Internet]. 2020;1–10. Available from: [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(20\)30489-X.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)30489-X.pdf)
10. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(4):424–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25685>
11. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific J Allergy Immunol* [Internet]. 2020;38(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105090/>
12. Zhuo Zhou, Lili Ren, Li Zhang, Jiabin Zhong, Yan Xiao, Zhilong Jia, Li Guo JY, Chun Wang, Shuai Jiang, Donghong Yang, Guoliang Zhang, Hongru Li, Fuhui Chen, Yu Xu, 7 Mingwei Chen, Zhancheng Gao, Jian Yang, Jie Dong, Bo Liu, Xiannian Zhang, Weidong Wang, Kunlun He QJ, Mingkun Li and JW. Short Article Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2020;(January). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196896/pdf/main.pdf>
13. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020;2019(20):1–9. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
14. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;NEJMoa2015432. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
15. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* (80-) [Internet]. 2020;4776(May):eabc4776. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abc4776>
16. CDC. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
17. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020;(April).
18. Nalla AK, Casto AM, Huang MLW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays using Seven Different Primer/Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6):1–6.
19. Lorena Porte, Paulette Legarraga, Valeska Vollrath X, Aguilera, Jos´e M. Munita, Rafael Araos, Gabriel Pizar-

- ro PV, Mirentxu Iruretagoyena, Sabine Dittrich TW. Evaluation of novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220304057>
20. Hoffman T, Nissen K, Krambrich J, Rönnerberg B, Akaberi D, Esmailzadeh M, et al. Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2. *Infect Ecol Epidemiol* [Internet]. 2020;10(1). doi: 10.1080/20008686.2020.1754538
 21. Ferreira, Carlos Eduardo dos Santos GAC. Métodos Laboratoriais para Diagnóstico da Infecção pelo SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 105. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica; 2020. Available from: <http://www.bibliotecasbpc.org.br/index.php?P=4&C=0.314.345>
 22. I SD, Aparecida V, Rafael IMM, Sabino IEC, Jose A. Sensitivity of the Wondfo One Step COVID-19 test on using serum samples. *Clinics* [Internet]. 2020;19–20. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322020000100509&lng=pt&tlng=en
 23. Isabel Montesinos, Damien Gruson Benoit Kabamba, Hafid Dahmaa SV den W, Soleimani Reza, Vincenzo Carbone, Olivier Vandenberg, Beatrice Gulbis FW, Rodriguez-Villalobos H rodriguez-V. Evaluation of two automated and three rapid lateral flow immunoassays for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies. 2020;(April). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198434/>
 24. Ernst DJ, Martel A-M, Arbiq JC, Jhnson S, McCall RE, McLean M, et al. Collection of Diagnostic Venous Blood Specimens. *Clin Lab Stand Inst* [Internet]. 2017;37(7):1–60. Available from: https://clsi.org/media/1372/gp41ed7_sample.pdf
 25. Steven Woloshin, Neeraj Patel ASK. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1–2. Available from: [nejm.org](https://www.nejm.org)
 26. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2000;28(12):e63. Available from: https://www.watermark.silverchair.com/2800e63.pdf?token=AQECAHi-208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ys-gAAAmYwggJiBgkqhkiG9w0BBwaggJTMIICTwIBADC-CAkgGCSqGSIb3DQEHAATAeBglhkgBZQMEAS4wE-QQMy3AQPdcwVpshAVuIAgEQgIICGSfU5ehJRqbly2A_4pd12_oNbrQem7FM_kTE9ZYQL40XC4l
 27. Baek YH, Um J, Antigua KJC, Park JH, Kim Y, Oh S, et al. Development of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification as a rapid early-detection method for novel SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect*. 2020;1751:1–31.
 28. Yan C, Cui J, Huang L, Du B, Chen L, Xue G, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. 2020;(April). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144850/>
 29. Lamb LE, Bartolone SN, Ward E, Chancellor MB. Rapid detection of novel coronavirus / Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 mediated isothermal amplification. 2020;2:1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0234682
 30. Lalli MA, Chen X, Langmade SJ, Fronick CC, Sawyer S, Burcea LC, et al. Rapid and extraction-free detection of SARS-CoV-2 from saliva with colorimetric LAMP. *medRxiv*. 2020;
 31. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):565–74. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
 32. Pasomsu E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Jan-chompoo P, Wongtabtim G, Suksuwan W, et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19): a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.001
 33. Zhixiong Fang, Yi Zhang, Changfa Hang, Jingwen Ai, Shaojie Li WZ. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J Infect* 2020 Jul; 81(1) [Internet]. 2020;81(JUL):147–178. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118636/>
 34. To KKW, Tsang OTY, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;4–6. doi: 10.1093/cid/ciaa149/5734265
 35. Lv H, Wu NC, Tak-Yin Tsang O, Yuan M, Perera RAPM, Leung WS, et al. Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *Cell Rep*. 2020;107725.
 36. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020;0–1.
 37. Yan G, Lee CK, Lam LTM, Yan B, Chua YX, Lim AYN, et al. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):536. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30158-4
 38. Zaidi MB, Cedillo-Barron L, González y Almeida ME, Garcia-Cordero J, Campos FD, Namorado-Tonix K, et al. Serological tests reveal significant cross-reactive human antibody responses to Zika and Dengue viruses in the Mexican population. *Acta Trop*. 2020;201(September 2019).
 39. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick L, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *medRxiv*. 2020;2020.04.14.20065771.
 40. Hessel Dias VMH, Carneiro M, Vidal CFL, MFDB Corradi, Brandão D, Cunha CA, Chebabo A, Oliveira PRD, Michelin L, Rocha JLL, Waib LF, Carrilho CM LS, Oliveira MC, Nunes RR, Diego LAS SA, Muglia V, Chatkin JM MR, Maurici, R, Costa SF, Alves JS, Nascimento MM M-NJ. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Authors. *J Infect Control* [Internet]. 2020;9(2):56–75. Available from: http://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/295/pdf_1
 41. EUROIMMUN COMPANY. Anti-SARS-CoV-2 NCP ELISA (IgG) f [Internet]. p. 31–2. Available from: https://www.coronavirus-diagnostics.com/documents/Indications/Infections/Coronavirus/EI_2606_D_UK_C.pdf
 42. Qiang Wang, Qin Du, Bin Guo, Daiyong Mu, Xiaolan Lu, Qiang Ma, Yangliu Guo, Li Fang BZ, Guoyuan Zhang XG. A Method To Prevent SARS-CoV-2 IgM False Positives in Gold Immunochromatography and Enzyme-Linked Immunosorbent Assays 2020;58(6):1–7.
 43. Wang Y, Sun S, Shen H, Jiang L, Zhang M, Xiao D, et al. Cross-reaction of SARS-CoV antigen with autoantibodies in autoimmune diseases. *Cell Mol Immunol* 2004;1(4):304–7.

44. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020;2019:2019–21. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>
45. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0897-1.pdf>
46. Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa344. doi:10.1093/cid/ciaa344. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221519/>
47. Roman Wölfel, Victor M. Corman, Wolfgang Guggemos MS, Sabine Zange, Marcel A. Müller, Daniela Niemeyer, Terry C. Jones PV, Camilla Rothe, Michael Hoelscher, Tobias Bleicker, Sebastian Brünink JS, Rosina Ehmann1, Katrin Zwirgmaier1, Christian Drosten 2, 7 & Clemens Wendtner3 7. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 2020;581. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x.pdf>
48. BRASIL. Ministério da Saúde. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO. Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19 Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19. 2020;1–35.
49. CDC. Guidance on Interpreting Covid-19 Test Results [Internet]. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. 2020. p. 19. Available from: <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2020/05/Testing-Guidance.pdf>
50. WHO. “Immunity passports” in the context of COVID-19 [Internet]. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331866/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Immunity_passport-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
51. Wenling Wang, Yanli Xu, Ruqin Gao, Roujian Lu, Kai Han, GuizhenWu WT. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18).
52. Jiuxin Qu, Chi Wu XLGZZJXLQ zhu; LL. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32337590/>
53. Levesque J, Maybury DW. A note on COVID-19 seroprevalence studies: a meta-analysis using hierarchical modelling. *medRxiv*. 2020;2020.05.03.20089201.
54. Luiz Amorim Filho1, Célia Landmann Szwarcwald, Sheila de Oliveira Garcia Mateos, Antonio Carlos Monteiro Ponce de Leon, Roberto de Andrade Medronho, Valdiléa Gonçalves Veloso, Josiane Iole França Lopes, Luis Cristovão de Moraes Sobrino Porto, Alexandre Ch GLW. Seroprevalence of IgG and IgM anti-SARS-CoV-2 among voluntary blood donors in Rio de Janeiro, Brazil. *medRxiv* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20082289v1>
55. BRASIL M da S. NOTA TÉCNICA No 11 / 2020-DESF / SAPS / MS [Internet]. 2020. p. 1–5. Available from: <https://central3.to.gov.br/arquivo/501314/>
56. Hunter E, Price DA, Murphy E, van der Loeff IS, Baker KF, Lendrem D, et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10234):e77–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30970-3
57. Venter M, Richter K. Towards effective diagnostic assays for COVID-19: a review. *J Clin Pathol* [Internet]. 2020;jclinpath-2020-206685. Available from: <https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/early/2020/05/12/jclinpath-2020-206685.full.pdf>
58. CDC. CDC Seroprevalence Survey Types [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/seroprevalence-types.html#geographic-surveys>
59. Leonardo Emilio Silva, Ricardo Vitor Cohen, Jaime Luis Lopes Rocha; Viviane Maria Carvalho Hassel LCV-B. Elective surgeries in the “new normal” post-COVID-19 pandemic: to test or do not test? *J Brazilian College Surg* [Internet]. 2013;53(9):1689–99. Available from: <http://www.revistadocbc.org.br/>
60. Hojaj FC, Chinelatto LA, Boog GHP, Kasmirski JA, Lopes JVZ, Sacramento FM. Surgical Practice in the Current COVID-19 Pandemic: A Rapid Systematic Review. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75(1):e1923.
61. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) D of VD. Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>
62. Prevention EC for D. Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19-first update Scope of this document. *Eur Cent Dis Prev* [Internet]. 2020;(April):1–8. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation-first-update.pdf>
63. WHO. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>