

## **Nota Técnica: Considerações sobre o diagnóstico laboratorial da Covid-19 no Brasil**

### **Autores:**

Ana Luiza Pavão

Letícia Janotti

Maria de Lourdes Moura

Carla Gouvêa

Victor Grabois

*Essa nota técnica, elaborada por profissionais do Centro Colaborador para a Qualidade do Cuidado e Segurança do Paciente (Proqualis), do Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (ICICT/Fiocruz), visa fornecer um panorama dos aspectos considerados relevantes sobre o diagnóstico laboratorial da Covid-19 no país.*



## Quadro-resumo

- O teste molecular por RT-PCR permanece sendo o teste laboratorial de escolha para o diagnóstico de pacientes sintomáticos na fase aguda (entre o 3º e 7º dia da doença, preferencialmente). É recomendado em pacientes hospitalizados com sinais de gravidade, profissionais de saúde com síndrome gripal e candidatos à doação de órgãos e tecidos, com coleta através da utilização de dois *swabs*, sendo um para a nasofaringe e outro para a orofaringe.
- No caso de pacientes com alta probabilidade de infecção por SARS-CoV-2 e que tiveram resultado negativo, particularmente quando foram analisadas apenas amostras do trato respiratório superior, indica-se, se possível, coletar amostras de vias respiratórias inferiores e realizar novo teste.
- Os coronavírus são agentes infecciosos classificados como nível de biossegurança 2 e o seu diagnóstico exige instalações laboratoriais específicas com níveis restritos de biossegurança. A equipe deve ser treinada e estar atenta à técnica de coleta da amostra, com a utilização de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) adequados - gorro, óculos de proteção, *face shield*, máscara PFF2/N95 com realização de teste de vedação, avental impermeável e luvas - e material e acondicionamento apropriados para transporte até a área técnica.
- O teste imunológico (ou sorológico) pode ser realizado por meio de duas técnicas diferentes: ELISA e ensaios imunocromatográficos. Vale ressaltar que a sensibilidade e a especificidade dos testes sorológicos variam entre os fabricantes. Uma baixa sensibilidade do teste diagnóstico pode conduzir a uma maior probabilidade de se obter resultados falso-negativos. Devido à grande variabilidade de qualidade e desempenho, é recomendada a validação desses dispositivos antes da utilização.
- Estudos iniciais sugerem que a maioria dos pacientes com Covid-19 começa a produzir anticorpos entre 7 e 11 dias após a exposição ao vírus, embora alguns possam desenvolver anticorpos mais cedo. Isso significa que, diferentemente dos testes moleculares, os testes sorológicos não são adequados para identificar quem deve ser isolado para evitar a propagação da doença.
- É importante ressaltar que os testes para diagnóstico de indivíduos sintomáticos em contextos epidêmicos devem apresentar sensibilidade e a especificidade altas (> 99%), pois um resultado falso negativo, particularmente em indivíduos idosos ou imunocomprometidos, pode resultar em uma alta taxa de morbimortalidade, além de aumentar a transmissão e o risco para os profissionais de saúde.
- Os testes diagnósticos são fundamentais para orientar o desfecho dos casos confirmados e, no caso hospitalar, possuem papel importante no gerenciamento de leitos, especialmente quanto à alta do isolamento de pacientes internados.

## Contextualização

É de conhecimento de todos a importância do diagnóstico precoce da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), a Covid-19, na interrupção da cadeia de transmissão do vírus, primeiro passo para a qualidade do cuidado prestado na assistência.

Informações sobre a história natural e medidas para o manejo clínico da Covid-19 ainda estão sendo estabelecidas. No entanto, sabe-se que o vírus tem alta transmissibilidade e pode provocar uma síndrome respiratória aguda. O espectro clínico varia de infecções assintomáticas a quadros graves da doença com insuficiência respiratória (entre 5% e 10% dos casos), os quais requerem tratamento especializado em unidades de terapia intensiva<sup>1</sup>.

Apesar da redução da taxa de transmissão da doença ( $R_t$ ) no Brasil, de 2,8, em maio, para 1,11, em julho, segundo fonte do Imperial College<sup>2</sup>, este resultado ainda indica uma transmissão fora do controle no país. Na Alemanha, por exemplo, a taxa de transmissibilidade é de 0,66, sendo considerado um país com bom controle da doença. Apenas taxas de transmissão menores que 1 indicam controle da doença. Esses dados justificam a necessidade do diagnóstico precoce associado a outras medidas de prevenção de disseminação do vírus, sobretudo na fase da flexibilização das medidas de isolamento social.

O desafio em torno do diagnóstico laboratorial vai desde a disponibilização dos diferentes tipos de testes, meios de coleta e análise laboratorial, até a interpretação e a condução clínica final quanto à manutenção ou não do isolamento, sobretudo no

ambiente hospitalar, fundamental no gerenciamento de leitos de isolamento e necessidade de regulação destes.

### **Diagnóstico laboratorial da Covid-19**

A realização do diagnóstico é complexa e envolve a necessidade de compreensão quanto aos tipos de testes e suas peculiaridades. Há dois testes diagnósticos disponíveis no momento: o molecular e o imunológico (também chamado sorológico). Cada um possui as suas características específicas, com indicações diferenciadas, dependendo do estadiamento da doença e da complexidade clínica do paciente.

#### *Teste molecular (RT-PCR)*

A detecção da Covid-19 por teste molecular, através da Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa com amplificação em tempo real (RT-PCR em tempo real ou RT-qPCR), baseia-se na detecção de ácido nucleico do SARS-CoV-2 (RNA) e permanece sendo o padrão-ouro para o diagnóstico, segundo a recomendação da Organização Mundial da Saúde.

O teste molecular é uma técnica de laboratório com base no princípio da reação em cadeia da polimerase (PCR) para multiplicar ácidos nucleicos, onde o material genético inicial na reação de PCR é RNA, que é transcrito no reverso em seu complemento de DNA por enzima transcriptase reversa. Segundo a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, a detecção do vírus por RT-PCR em tempo real permanece sendo o teste laboratorial de escolha para o diagnóstico de

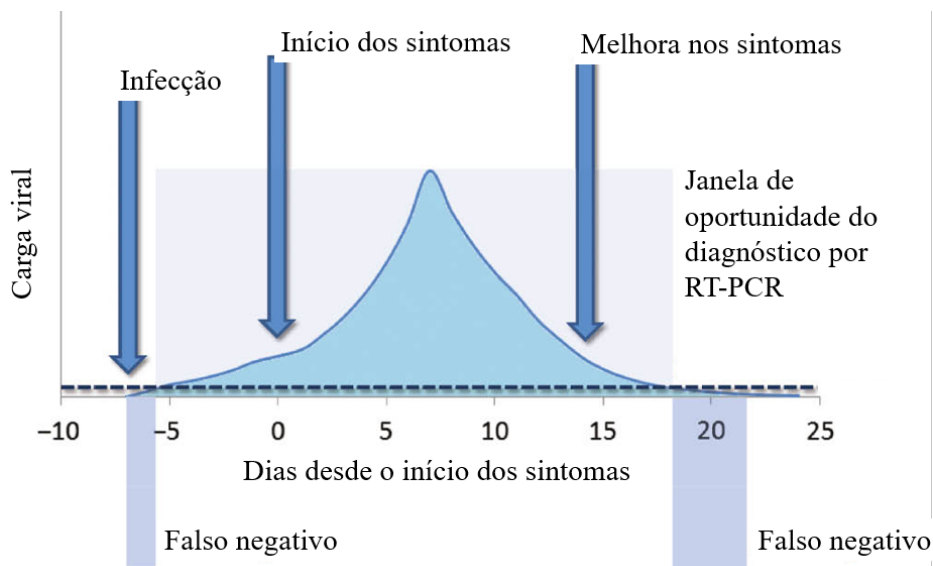
pacientes sintomáticos na fase aguda (entre o 3<sup>o</sup> e 7<sup>o</sup> dia da doença, preferencialmente)<sup>3</sup>.

Esta técnica é geralmente muito sensível (ou seja, capaz de detectar casos verdadeiros positivos) e específica (ou seja, capaz de evitar resultados falso-negativos). Se um RT-PCR for positivo, o resultado provavelmente estará correto (o falso positivo pode ocorrer no caso da amostra não positiva ser contaminada por material viral, durante o processamento do teste, por exemplo). Resultados falso-negativos também são possíveis com a RT-PCR, mas estas situações são mais frequentes nos casos de resultados de amostra incorreta do paciente como, por exemplo, esfregaços insuficientes na nasofaringe dos pacientes<sup>4</sup>.

O teste molecular é recomendado pelo Ministério da Saúde em pacientes hospitalizados com sinais de gravidade, profissionais de saúde com síndrome gripal e candidatos à doação de órgãos e tecidos, com coleta através da utilização de dois swabs, sendo um para a nasofaringe (um swab para as duas narinas) e um swab para a orofaringe<sup>5,6</sup>.

O conhecimento do estadiamento da doença é de extrema importância na definição do exame diagnóstico solicitado. Considerando o diagnóstico molecular, a infecção pelo novo coronavírus pode ser dividida em três estágios, a saber: o estágio I, que é o período de incubação assintomática com ou sem vírus detectável; o estágio II, que é o período sintomático não grave com presença de vírus; e o estágio III, que é o estágio sintomático respiratório grave com alta carga viral (Figura 1)<sup>7</sup>.

Figura 1. Carga viral estimada pelo método diagnóstico RT-PCR e o estadiamento da Covid-19.



Fonte: Lippi, G e colaboradores, 2020<sup>7</sup>.

Os coronavírus são agentes infecciosos classificados como nível de biossegurança 2 (NB2) e o seu diagnóstico exige instalações laboratoriais específicas com níveis restritos de biossegurança e profissionais de saúde com treinamentos específicos para a realização desses exames. A equipe deve ser treinada e estar atenta à técnica de coleta da amostra, com utilização de Equipamento de Proteção Individual – EPI - adequado (gorro, óculos de proteção, *face shield*, máscara PFF2/N95 com realização de teste de vedação, avental impermeável e luvas), com material adequado e acondicionamento adequado para transporte até a área técnica<sup>1</sup>.

Importante ressaltar a interpretação do resultado negativo. Em áreas onde a Covid-19 está amplamente disseminada, um ou mais resultados negativos de um mesmo caso suspeito não descartam a possibilidade de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e não devem ser usados como única base para tratamento ou outras decisões de

gerenciamento de pacientes. Recomenda-se a combinação dos resultados negativos com observações clínicas, histórico do paciente e informações epidemiológicas.

Portanto, apesar de o método RT-PCR possuir elevada sensibilidade e especificidade, é importante conhecer os fatores que podem levar a um resultado negativo em um indivíduo infectado. São eles:

- a má qualidade da amostra, contendo pouco material do paciente;
- amostra coletada em uma fase muito precoce (menos de 3 dias) ou tardia (mais de 10 dias da infecção);
- amostra com manuseio e envio inadequados;
- razões técnicas inerentes ao teste (falha na extração do material genético ou presença de inibidores da PCR no RNA extraído, por exemplo); ou
- mutação do vírus.

No caso de pacientes com alta probabilidade de infecção por SARS-CoV-2 e que tiveram resultado negativo, particularmente quando foram analisadas apenas amostras do trato respiratório superior, indica-se, se possível, coletar amostras de vias respiratórias inferiores e realizar novo teste<sup>8</sup>. É importante ressaltar que a suspeição de Covid-19 em paciente com história clínica e epidemiológica deve ser mantida, apesar de um resultado negativo de swab de nasofaringe ou orofaringe<sup>9</sup>.

### *Testes imunológicos*

O desenvolvimento de uma resposta de anticorpos à infecção pode levar algum tempo e pode ser dependente do hospedeiro, variando de acordo com características

inerentes à pessoa testada, assim como o seu estado de saúde e a possibilidade de exposição anterior a agentes patógenos semelhantes.

No caso da SARS-CoV-2, estudos iniciais sugerem que a maioria dos pacientes começa a produzir anticorpos entre 7 e 11 dias após a exposição ao vírus, embora alguns pacientes possam desenvolver anticorpos mais cedo<sup>10</sup>. Isso significa que, diferentemente dos testes moleculares, os testes sorológicos não são adequados para identificar quem deve ser isolado para evitar a propagação da doença.

O teste imunológico pode ser realizado por meio de duas técnicas diferentes: ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) e ensaios imunocromatográficos. Ambas as técnicas requerem uma amostra de sangue e visam detectar anticorpos (IgG e IgM) produzidos pelo sistema imunológico dos pacientes em resposta a uma infecção pelo SARS-CoV-2.

Vale ressaltar que a sensibilidade e a especificidade dos testes sorológicos variam entre os fabricantes. Uma baixa sensibilidade do teste diagnóstico pode conduzir a uma maior probabilidade de obter resultados falso-negativos, o que poderia implicar o não diagnóstico dos indivíduos infectados.

Os laboratórios devem seguir as recomendações de Boas Práticas em Laboratório Clínico (BPLC) na realização dos testes sorológicos, tais como o uso diário de Controles Internos de Qualidade (CIQ) e a calibração dos seus sistemas analíticos, conforme a recomendação dos fabricantes. Atualmente, muitas empresas têm desenvolvido testes sorológicos para diagnosticar a Covid-19 e estão apresentando os seus produtos ao mercado. A reação cruzada com outros coronavírus pode ser um desafio a ser superado, pois os testes sorológicos comerciais e não comerciais ainda estão em desenvolvimento<sup>1</sup>.



Além dos testes imunológicos convencionais, estão disponíveis os testes rápidos, também denominados “testes laboratoriais remotos”, por metodologia imunocromatográfica. Devido à sua baixa sensibilidade diagnóstica e a grande variabilidade de qualidade e desempenho verificadas, é recomendada a validação desses dispositivos antes da utilização, já que não representam um “autoteste” como os usualmente utilizados para diagnóstico da gravidez. A sensibilidade desses testes pode ser aumentada se utilizada coleta de sangue venoso e extração laboratorial de soro, ao invés de sangue capilar.

Os testes rápidos são testes relativamente simples de executar. Diferentemente de outros testes moleculares, eles podem ser implantados no local da triagem, mas também fora de hospitais e outros estabelecimentos de saúde. Além disso, eles não exigem treinamento especializado e podem ser realizados em amostras que não precisam ser processadas. Por definição, eles fornecem resultados de testes em um curto período de tempo (de alguns minutos a horas), permitindo um gerenciamento rápido do paciente. Atualmente, o uso dos testes rápidos disponíveis para fins clínicos é questionável e não deve substituir outros testes moleculares mais confiáveis, como os ensaios baseados no RT-PCR<sup>11</sup>.

A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica ressalta a contribuição dos testes imunológicos nas seguintes situações<sup>12</sup>:

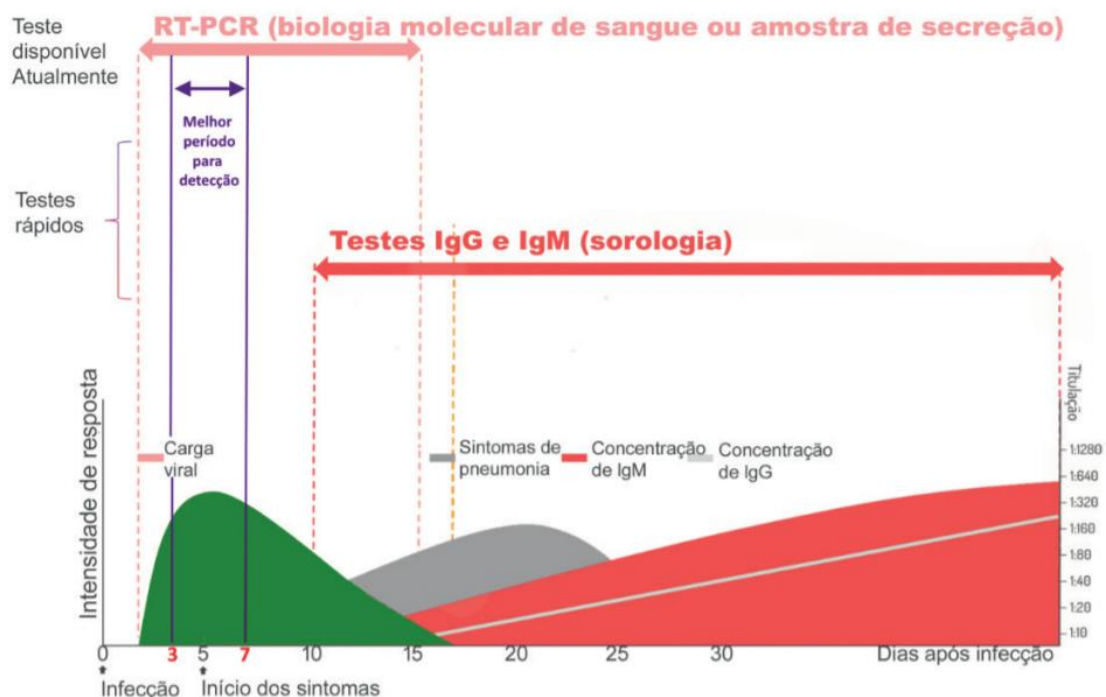
- Diagnóstico de pacientes hospitalizados com quadro tardio (após o sétimo dia desde o início dos sintomas), como primeira opção antes da reação de PCR. Entretanto, um resultado negativo, neste contexto, não descarta o diagnóstico, sendo recomendada a realização de exame molecular específico (RT-PCR).
- Avaliação de retorno ao trabalho para profissionais de saúde, a partir do sétimo dia de sintomas.

- Informações epidemiológicas referentes ao percentual de pessoas já expostas na população e que já desenvolveram anticorpos.

## Os testes diagnósticos e suas aplicações

A produção de anticorpos para um vírus específico durante uma infecção de fase aguda é consistente na maioria dos pacientes, exceto naqueles com imunodeficiência. Após a infecção humana por SARS-CoV-2, seu antígeno estimula o sistema imunológico a produzir uma resposta, e os anticorpos correspondentes aparecem no sangue. A Figura 2 resume as etapas para a realização dos testes diagnósticos, com a indicação da utilização de cada tipo de teste, de acordo com a data de início dos sintomas.

Figura 2 - Etapas para a realização dos testes diagnósticos de acordo com a data de início dos sintomas.



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019<sup>3</sup>.

Após a realização dos testes diagnósticos molecular e/ou imunológico/sorológico no momento adequado, a interpretação dos seus resultados é fundamental na condução do paciente e deve estar aliada à condição clínica e epidemiológica do indivíduo<sup>13</sup>. O Quadro 1 resume as interpretações possíveis a partir de diferentes resultados para os testes molecular e sorológico no diagnóstico laboratorial da Covid-19.

Quadro 1 – Interpretação dos testes molecular e sorológico no diagnóstico laboratorial da Covid-19.

TIPOS DE TESTES			INTERPRETAÇÃO
Molecular	Sorologia		
rRT-PCR	IgM	IgG	
Positivo	Negativo	Negativo	Paciente pode estar na janela do período de infecção
Positivo	Positivo	Negativo	Paciente pode estar na fase inicial da infecção
Positivo	Positivo	Positivo	Paciente está na fase ativa da infecção
Positivo	Negativo	Positivo	O paciente pode estar no estágio tardio ou recorrente da infecção
Negativo	Positivo	Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>O paciente pode estar no estágio inicial da infecção. O resultado da PCR pode ser falso-negativo.</li> <li>O teste de anticorpos pode ser falso positivo</li> </ul>
Negativo	Negativo	Positivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>O paciente pode ter tido uma infecção passada e se recuperou.</li> <li>O teste de anticorpos pode ser falso positivo</li> </ul>
Negativo	Positivo	Positivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>O paciente pode estar no estágio de recuperação de uma infecção ou o resultado da PCR pode ser falso-negativo</li> <li>O teste de anticorpos também pode ser falso positivo</li> </ul>

Fonte: Ministério da Saúde. Boletim COE COVID-19. Edição 14, de 26 de abril de 2020<sup>13</sup>.

É importante ressaltar que os testes para diagnóstico de indivíduos sintomáticos em contextos epidêmicos devem apresentar sensibilidade e a especificidade altas (> 99%), pois um resultado falso negativo, particularmente em indivíduos idosos ou

imunocomprometidos, pode resultar em uma alta taxa de morbimortalidade, além de aumentar a transmissão e o risco para os profissionais de saúde.

No caso de pacientes hospitalizados, os testes diagnósticos são fundamentais para o desfecho dos casos confirmados. As considerações quanto à alta do isolamento em pacientes hospitalizados ganham destaque à medida que leitos de isolamento são escassos, tornando este assunto relevante em cenário de possível colapso do sistema de pública.

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), dos Estados Unidos, justifica-se a manutenção das medidas de isolamento e precaução enquanto o paciente permanecer hospitalizado<sup>14</sup>. Na impossibilidade de se manter o isolamento, é recomendável utilizar estratégias que incluam a realização de teste molecular, com a utilização de testes RT-PCR em duas amostras de swab nasofaríngeo consecutivas, coletadas com intervalo  $\geq 24$  horas (total de duas amostras negativas), além da resolução da febre sem antitérmico e melhora dos sintomas respiratórios. Se não houver teste disponível, considerar estratégia baseada nos sintomas, com descontinuidade do isolamento após 72 horas da recuperação, definida como resolução da febre sem o uso de antitérmicos e melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) e, pelo menos 10 dias após o início dos primeiros sintomas, conforme preconizado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar local. A decisão clínica e a suspeita de Covid-19 determinam a continuidade ou descontinuidade das precauções empíricas baseadas na transmissão, devendo ser atualizada caso novas informações acerca do diagnóstico se modifiquem no decorrer da internação. Importante salientar que não há, até o momento, validação que possa orientar a descontinuidade das precauções e isolamento utilizando testes sorológicos.

Nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), os profissionais de saúde responsáveis pela vigilância epidemiológica devem estar atentos à notificação

compulsória e ao cadastro da amostra no sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). A Figura 3 descreve todas as etapas envolvidas no processo do diagnóstico da Covid-19 pelo teste molecular, nas fase pré-analítica, analítica e pós analítica<sup>8</sup>.

Figura 3 – Etapas para realização do RT-PCR nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN).



Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim COE COVID-19. Edição 12, de 19 de abril de 2020<sup>8</sup>.

Os laboratórios privados, por sua vez, devem seguir as orientações do Ministério da Saúde, com cadastramento prévio no LACEN de seu estado, informando metodologia, responsáveis pela execução do exame, unidade de execução, insumos utilizados e outras informações que sejam de interesse epidemiológico nacional e/ou local. Além disso, devem realizar a metodologia de RT-PCR para detecção de SARS-CoV-2 pelo protocolo Charité/Berlim, envio de alíquota da primeira amostra positiva para confirmação em um LACEN, informe diário à Rede do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS) Estadual e ao LACEN de todos os exames de Covid-19 realizados, inclusive casos negativos, e encaminhamento das

alíquotas de todas as amostras positivas para SARS-CoV-2 ao LACEN para armazenamento e constituição do Biobanco de SARS-CoV-2, até o limite definido por cada laboratório<sup>3</sup>.

### **Monitoramento dos testes diagnósticos**

Desde o início dos registros de testes para comercialização, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem se preocupado com a acurácia dos testes diagnósticos. No portal da agência, é fornecida a lista de produtos regularizados, atualizada diariamente. Atualmente, são mais de 100 testes diagnósticos regularizados. O detentor do registro é responsável pelas informações prestadas e presume-se que o controle da produção deve seguir os preceitos das boas práticas de fabricação (BPF)<sup>15</sup>. Os registros concedidos nas condições (emergenciais) do Art. 12 da RDC 348/2020 terão validade de 1 (um) ano. Já os produtos registrados com base no Art. 11 da mesma Resolução e aqueles que atendem a totalidade dos requisitos da RDC 36/2015 terão a validade de registro padrão de 10 (dez) anos<sup>16</sup>.

Além do registro, foi criado o Programa de Monitoramento Analítico de Produtos para Diagnóstico *in vitro* de Covid-19, através de uma parceria com o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/Fiocruz). O objetivo do programa é aferir, por meio de ensaios laboratoriais, o desempenho e a precisão dos testes aprovados para comercialização no Brasil, visando garantir a segurança e a eficácia dos mesmos e fazer acompanhamento pós-comercialização<sup>15</sup>.

## Considerações sobre erros diagnósticos

Os erros diagnósticos são considerados um dos principais contribuintes para danos nos cuidados de saúde. No contexto atual da Covid-19, novas situações e desafios também se impõem em relação à medicina laboratorial. Em estudo recente, Gandhi e Singh<sup>17</sup> propõem uma nova tipologia para os erros diagnósticos diretamente relacionada aos problemas advindos da era Covid-19.

A apresentação clássica de síndrome gripal da Covid-19 exige teste confirmatório. No entanto, o teste pode não estar disponível ou produzir um resultado falso-negativo, levando a um erro denominado "clássico" segundo os autores. Os resultados dos testes falsos negativos ou testes que não são realizados podem levar ao atraso no diagnóstico e à disseminação da doença.

A realização do teste diagnóstico também é importante na presença de sintomas incomuns ou não respiratórios, como nas manifestações olfativas e gastrointestinais, e em outras novas associações, como nas síndromes inflamatórias multissistêmicas. Uma falha no reconhecimento de apresentações e associações atípicas, seja por problemas do teste ou lacunas de conhecimento, pode levar à negligência do diagnóstico subjacente à Covid-19, um erro denominado "Anômalo" pelos autores.

Outro erro emergente na pandemia é a identificação incorreta de pacientes que não têm a Covid-19 como portador da doença, principalmente aqueles com sintomas respiratórios. Isso geralmente ocorre na ausência de testes em um sistema de saúde sobrecarregado, com capacidade limitada para testagem do paciente. Esse tipo de erro de rotulagem, chamado "Âncora", está presente em outras infecções respiratórias, como sinusite bacteriana e pneumonia.

Em pacientes com Covid-19 conhecida, uma segunda condição subjacente pode não ser identificada, chamada de erro "Secundário". Por exemplo, relatos de embolia pulmonar relacionada à coagulopatia e derrames em pacientes jovens oligossintomáticos. O comprometimento respiratório pode ser atribuído erroneamente à Covid-19, em vez de procurar uma nova fonte de agravamento, como embolia pulmonar.

Também estão surgindo efeitos colaterais da pandemia de Covid-19. Por exemplo, pacientes com sintomas agudas evitam avaliação devido ao risco de infecção, levando ao erro denominado "Colateral Agudo". É o caso de pacientes com infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral que não procuram atendimento médico. Da mesma forma, pode haver atrasos no diagnóstico de condições ambulatoriais importantes, como nos casos de câncer, em que as consultas ou procedimentos eletivos são cancelados, ocasionando o erro chamado de "Colateral Crônico".

Os diagnósticos equivocados de pacientes que não têm Covid-19, denominado de "strain", ocorrem quando médicos, incluindo cirurgiões, pediatras e radiologistas, são "reimplantados" em especialidades médicas de cuidados agudos, deparando-se com situações desconhecidas e diante das quais possuem poucas habilidades e experiências insuficientes.

Por fim, os médicos estão cada vez mais usando mecanismos intermediários, como a telemedicina, para interagir com os pacientes. Isso é novo para ambas as partes e pode introduzir novos tipos de erros, denominados "Não intencional"<sup>19</sup>.

Existem estratégias que podem minimizar esses oito tipos de erros de diagnóstico. Os autores recomendam apoio cognitivo e do sistema aos médicos, através de fluxo de trabalho e comunicação otimizados, intervenções centradas nas pessoas, estratégias organizacionais e formulação de normativas locais para a garantia do diagnóstico adequado e mitigação de erros.



Esta nota pode ser atualizada a qualquer momento, conforme publicação de novas resoluções normativas, recomendações e/ou pesquisas científicas.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos a Wilson Shcolnik, presidente do Conselho de Administração da ABRAMED (Associação Brasileira de Medicina Diagnóstica) e colaborador do Proqualis, e à Margareth Portela, coordenadora geral do Proqualis e pesquisadora da Escola Nacional de Saúde Pública, da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz), pelas suas contribuições na elaboração desta nota técnica.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Acurácia dos testes diagnósticos registrados para a COVID-19. Versão 2. Maio/2020.
2. Bathia S at al. Short-term forecasts of COVID-19 deaths in multiple countries. Imperial College London. Acesso em 07/07/20. Disponível em <https://mrc-ide.github.io/covid19-short-term-forecasts/index.html#references>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios. 03/04/2020.
4. Patel, R. et al. Relatório da Cúpula Internacional COVID-19 da Sociedade Americana de Microbiologia: Valor dos testes de diagnóstico para SARS – CoV-2 / COVID-19”, mBio , vol. 11/2, 23 de março de 2020. <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.00722-20>.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica Nº 25/2020-CGSNT/DAET/SAES/MS. Critérios técnicos para triagem clínica do coronavírus (SARS, MERS, SARS-CoV-2) nos candidatos à doação de órgãos e tecidos e para manejo do paciente em lista de espera e do transplantado.

6. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica Nº 23/2020-CGLAB/DAEVS/SVS/MS. Uso racional de swabs para coleta de amostras de orofaringe e nasofaringe para diagnóstico laboratorial de COVID-19.
7. Lippi, G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clin Chem Lab Med. 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0285/cclm-2020-0285.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0285.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim COE COVID-19. Edição 12, de 19 de abril de 2020
9. Programa de avaliação de kits de diagnóstico para SARS-CoV-2 da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC), Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML), Associação Brasileira de Medicina Diagnóstica (ABRAMED) e Câmara Brasileira de Diagnóstico Laboratorial (CBDL). Disponível em: <https://testecovid19.org/>.
10. Wölfel, R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID2019. (2020). doi:10.1038/s41586-020-2196-x
11. Ricco, M at al. Point-of-Care Diagnostic Tests for Detecting SARS-CoV-2 Antibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data. J. Clin. Med. 2020, 9(5), 1515; <https://doi.org/10.3390/jcm9051515>
12. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. Métodos Laboratoriais para Diagnóstico da Infecção pelo SARS-CoV-2 Disponível em <http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2020/04/MetodosLaboratoriaisDiagnosticoSARS-CoV-2.pdf>
13. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim COE COVID-19. Edição 14, de 26 de abril de 2020.

14. Centers for Disease and Control Prevention. Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>.
15. ANVISA. Informe - Programa de monitoramento de produtos para diagnóstico in vitro de COVID-19. Acesso em 20 de maio de 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Informe+-+propogramas+de+monitoramento.pdf/d1cc8cc5-dc9e-4718-8a21-c8c5669a72c2>
16. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC Nº 348, de 17 de março de 2020. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico in vitro e mudança pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus. 18/03/2020.
17. Gandhi TK, Singh H. Reducing the Risk of Diagnostic Error in the COVID-19 Era. J Hosp Med 2020; 15(6): 363-66.