

## Testes de anticorpos para identificar infecção atual e passada por SARS-CoV-2: uma Revisão Cochrane

Jonathan J Deeks<sup>1\*</sup>, Jacqueline Dinnes<sup>2,3</sup>, Yemisi Takwoingi<sup>2,3</sup>, Clare Davenport<sup>2,3</sup>, René Spijker<sup>4,5</sup>, Sian Taylor-Phillips<sup>2,6</sup>, Ada Adriano<sup>2</sup>, Sophie Beese<sup>2</sup>, Janine Dretzke<sup>2</sup>, Lavinia Ferrante di Ruffano<sup>2</sup>, Isobel M Harris<sup>2</sup>, Malcolm J Price<sup>1,2</sup>, Sabine Dittrich<sup>7</sup>, Devy Emperador<sup>7</sup>, Lotty Hooft<sup>5</sup>, Mariska MG Leeflang<sup>8,9</sup>, Ann Van den Bruel<sup>10</sup>, Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group<sup>2</sup>

<sup>1</sup> NIHR Birmingham Biomedical Research Centre, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust and University of Birmingham, Birmingham, UK

<sup>2</sup> Test Evaluation Research Group, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, UK

<sup>3</sup> NIHR Birmingham Biomedical Research Centre, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust and University of Birmingham, Birmingham, UK

<sup>4</sup> Medical Library, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Public Health, Amsterdam, Netherlands

<sup>5</sup> Cochrane Netherlands, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands

<sup>6</sup> Division of Health Sciences, Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK

<sup>7</sup> FIND, Geneva, Switzerland

<sup>8</sup> Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

<sup>9</sup> Biomarker and Test Evaluation Programme (BiTE), Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

<sup>10</sup> Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven, Leuven, Belgium

\* Autor correspondente. Endereço de e-mail: [j.deeks@bham.ac.uk](mailto:j.deeks@bham.ac.uk)

### Introdução

O vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e a pandemia da COVID-19 resultante da infecção por esse vírus trazem importantes desafios de diagnóstico. Existem várias estratégias diagnósticas para detectar ou descartar infecção atual, identificar pessoas que necessitam de cuidados adicionais, e para identificar pessoas que já foram infectadas e sua resposta imunológica. Os testes sorológicos para detectar a presença de anticorpos contra SARS-CoV-2 visam identificar infecção anterior pelo vírus e podem ajudar a confirmar a presença de infecção atual.

### Objetivos

Avaliar a acurácia diagnóstica dos testes de anticorpos para saber se uma pessoa que se apresenta na comunidade ou em locais de cuidados primário ou secundário está com infecção por SARS-CoV-2, ou se já teve essa infecção, e avaliar a acurácia dos testes de anticorpos para uso em pesquisas de soro prevalência.

### Métodos de busca

Fizemos buscas nas bases eletrônicas Cochrane COVID-19 Study Register e COVID-19 Living Evidence Database da Universidade de Berna que é atualizada diariamente com artigos publicados na PubMed e Embase e com pré-publicações do medRxiv e bioRxiv. Além disso, verificamos os repositórios das publicações sobre COVID-19. Não houve nenhuma restrição de idiomas. As buscas foram feitas em 27 de abril de 2020.

### Critérios de seleção

Incluimos estudos de acurácia diagnóstica com qualquer desenho que avaliaram testes de anticorpos (incluindo ensaios imunoenzimáticos, imunoenaios por quimioluminescência e ensaios de fluxo lateral). Os participantes dos estudos deveriam ser pessoas com suspeita de infecção atual ou anterior por SARS-CoV-2, ou pessoas submetidas a rastreamento para a infecção. Também incluimos estudos com participantes que sabidamente tinham ou não tinham sido infectados pelo SARS-CoV-2. Incluimos todos os padrões de referência para definir

a presença ou ausência da SARS-CoV-2 (incluindo testes de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e critérios de diagnóstico clínico).

## Coleta dos dados e análises

Usamos a ferramenta QUADAS-2 para avaliar possíveis vieses e a aplicabilidade dos estudos. Extraímos dados em tabelas de contingência 2x2 e apresentamos a sensibilidade e especificidade para cada anticorpo (ou combinação de anticorpos) usando gráficos de floresta pareadas. Agrupamos os dados usando regressão logística de efeitos aleatórios quando apropriado, estratificando por tempo desde o início dos sintomas. Tabulamos os dados disponíveis segundo os fabricantes dos testes. Apresentamos a incerteza nas estimativas de sensibilidade e especificidade usando intervalos de confiança (IC) de 95%.

## Principais resultados

Incluímos 57 publicações que relataram um total de 54 coortes com 15.976 amostras, das quais 8526 foram de casos de infecção pelo SARS-CoV-2. Os estudos foram feitos na Ásia (n = 38), Europa (n = 15), e nos EUA e China (n = 1). Identificamos dados de 25 testes comerciais e muitos ensaios internos, uma pequena fração dos 279 ensaios de anticorpos listados pela Foundation for Innovative Diagnostics. Mais da metade (n = 28) dos estudos incluídos só estavam disponíveis como pré-publicações.

Temos preocupações sobre o risco de viés e a aplicabilidade. Os problemas comuns foram o uso de desenhos multi grupo (n = 29), inclusão apenas de casos de COVID-19 (n = 19), falta de cegamento do teste índice (n = 49) e do padrão de referência (n = 29), verificação diferencial (n = 22), e falta de clareza sobre o número de participantes, suas características e exclusões do estudo (n = 47). A maioria dos estudos (n = 44) incluiu apenas pessoas hospitalizadas por suspeita ou infecção confirmada de COVID-19. Nenhum dos estudos avaliou apenas participantes assintomáticos. Dois terços dos estudos (n = 33) definiram casos de COVID-19 baseados apenas nos resultados de RT-PCR, ignorando a possibilidade de existir testes de RT-PCR falso-negativos. Existe evidência de publicação seletiva dos resultados do estudo por omissão da identidade dos testes (n = 5).

Houve bastante heterogeneidade nas sensibilidades dos anticorpos IgA, IgM e IgG, ou combinações destes, para os resultados agregados ao longo de diferentes períodos de tempo após o início dos sintomas (indo de 0% a 100% para todos os anticorpos alvo). Portanto, os principais resultados da

revisão foram baseados nos 38 estudos que estratificaram os resultados por tempo desde o início dos sintomas. O número de indivíduos que contribuíram com dados dentro de cada estudo a cada semana foi pequeno e normalmente não se baseou em rastrear os mesmos grupos de pacientes ao longo do tempo.

Os resultados combinados para IgG, IgM, IgA, anticorpos totais e IgG/IgM indicam que os testes têm uma baixa sensibilidade na primeira semana desde o início dos sintomas (todos inferiores a 30,1%), que a sensibilidade aumenta na segunda semana, e que a sensibilidade dos testes atinge os valores máximos na terceira semana. A combinação de IgG/IgM teve uma sensibilidade de 30,1% (IC 95% 21,4 a 40,7) 1 a 7 dias, 72,2% (IC 95% 63,5 a 79,5) 8 a 14 dias, e 91,4% (IC 95% 87,0 a 94,4) 15 a 21 dias após o início dos sintomas. As estimativas de acurácia após três semanas são baseadas em menos estudos com pequenos tamanhos amostrais. Entre 21 a 35 dias após o início dos sintomas, a sensibilidade agrupada para IgG/IgM foi 96,0% (IC 95% 90,6 a 98,3). Não existem estudos suficientes para estimar a sensibilidade dos testes além de 35 dias após o início dos sintomas. As estimativas de especificidade (obtida a partir de 35 estudos) excederam 98% para todos os anticorpos alvo com intervalos de confiança não superiores a 2 pontos percentuais. Os resultados falso-positivos foram mais comuns em pacientes com suspeita de COVID-19 que foi descartada. Porém, os números foram pequenos e a diferença estava dentro do intervalo esperado ao acaso.

Assumindo uma prevalência de 50%, um valor considerado possível em profissionais de saúde que tiveram sintomas respiratórios, prevemos que 43 casos (28 a 65) não seriam detectados e 7 pessoas (3 a 14) teriam exames falso positivos em cada 1000 pessoas submetidas ao teste de IgG/IgM nos dias 15 a 21 após o início dos sintomas. Com uma prevalência de 20%, um valor provável em locais de alto risco, 17 casos (11 a 26) não seriam detectados em cada 1000 pessoas testadas e 10 pessoas (5 a 22) receberiam um resultado falso positivo. Com uma prevalência de 5%, um valor provável em inquéritos nacionais, 4 casos (3 a 7) não seriam detectados em cada 1000 testes, e 12 pessoas (6 a 27) receberiam um resultado falso positivo.

As análises mostraram pequenas diferenças de sensibilidade entre o tipo de ensaio. Porém, devido a questões metodológicas e à falta de dados, não foi possível fazer comparações entre diferentes marcas de testes.

## Conclusão dos autores

A sensibilidade dos testes de anticorpos é muito baixa na primeira semana após o início dos sintomas para ter um papel primário no diagnóstico da COVID-19. Porém, esses testes podem ter um papel complementar a outros testes nas pessoas que se apresentam mais tarde, quando o RT-PCR dá negativo, ou não é feito. Se forem feitos 15 ou mais dias depois do início dos sintomas, os testes de anticorpos podem ser úteis para detectar infecção anterior por SARS-CoV-2. Não se sabe por quanto tempo dura o aumento dos anticorpos contra esse vírus. Há poucos dados sobre o desempenho dos testes de anticorpos feitos 35 ou mais dias após o início dos sintomas. Por isso, não temos certeza sobre a utilidade destes testes para pesquisas de soro prevalência usadas em saúde pública. Devido ao alto risco de viés e questões de aplicabilidade, é provável que a acurácia dos testes usados na prática clínica seja menor do que a acurácia descrita nos estudos incluídos nesta revisão. Os estudos avaliariam a sensibilidade dos testes principalmente em pacientes hospitalizados. Portanto não está claro se os testes são capazes de detectar níveis mais baixos de anticorpos que provavelmente ocorrem em pessoas com formas leves ou assintomáticas da COVID-19.

É necessário melhorar o desenho, a execução, e a descrição dos estudos sobre acurácia dos testes diagnósticos para COVID-19. Os novos estudos precisam relatar dados de sensibilidade desagregados pelo tempo desde o início dos sintomas. Esses estudos devem incluir pessoas com COVID-19 mas com RT-PCR-negativo, bem como pessoas com RT-PCR positivo, conforme as definições de casos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China (CDC). Conseguimos obter dados somente de uma pequena proporção dos testes disponíveis. Para evitar o relato seletivo, é necessário tomar medidas para garantir que todos os resultados das avaliações dos testes estejam disponíveis publicamente. Este é um campo em rápida evolução e nós planejamos atualizações contínuas desta revisão sistemática viva.

## Informações da seção

---

Esta seção reproduz artigos publicados anteriormente pela Cochrane Database of Systematic Reviews e é realizada em coordenação com Patricia Jabre, Yannick Auffret, Sebastien Beroud, Julie Dumouchel, Virginie-Eve Lvovschí, Kirk Magee, Daniel Meyran, Patrick Miroux, Nordine Nekhili e Youri Yourdanov do grupo Cochrane Pre-hospital and Emergency Care.