

Bateria sequencial de testes para COVID-19 para maximizar o valor preditivo negativo antes de operações

Sequential battery of COVID-19 testing to maximize negative predictive value before surgeries

NEERAJ SINHA¹; GALIT BALAYLA² 

R E S U M O

O SARS-CoV-2 é um novo vírus que provou ser altamente contagioso. A dinâmica viral específica e a resposta imunológica ao vírus ainda não foram totalmente definidas e a determinação da sensibilidade e especificidade dos métodos de teste disponíveis ainda está em andamento. Este estudo examina as informações publicadas sobre os métodos de testagem e conclui que o rendimento dos testes COVID-19 muda de acordo com o tipo de amostra e com o tempo de progressão da doença. Propomos uma bateria sequencial de testes, que consiste em um levantamento epidemiológico, testes de RT-PCR, testes sorológicos e tomografia computadorizada de tórax em candidatos a cirurgia, que podem aumentar o valor preditivo negativo e facilitar procedimentos cirúrgicos.

Palavras chave: Transplante. Coronavírus. Valor Preditivo dos Testes.

INTRODUÇÃO

O surto de SARS-CoV-2 começou em dezembro de 2019 em Wuhan, China, e rapidamente se tornou uma pandemia global. Bons métodos de teste são essenciais para controlar qualquer pandemia; no entanto, devido à rápida propagação viral do novo vírus, os testes atuais carecem de boas sensibilidade e especificidade, falhando em verdadeiramente discriminar os casos positivos dos negativos. Uma cirurgia eletiva em um paciente com infecção por COVID-19 não diagnosticada pode piorar os resultados do paciente e expor os profissionais de saúde. Esta é uma revisão sistemática da literatura publicada para tentar entender a dinâmica viral e a resposta imunológica ao vírus COVID-19, e sugerir como melhor implementar os testes disponíveis, a fim de diminuir a taxa de falsos negativos, especialmente em pacientes submetidos à cirurgia durante esta pandemia.

MÉTODOS

Pesquisamos, nas bases de dados PubMed e Google Scholar, por artigos sobre SARS-CoV-2, diagnósticos e cirurgias. Procuramos pelos termos "COVID-19 testing", "COVID-19 transmission routes", "COVID-19 serology", "COVID-19 PCR", "COVID-19 clinical characteristics", "sensitivity and specificity", "COVID-19 immune response", "SARS-CoV-2 viral shedding", "COVID-19 and transplant", "COVID-19 and surgeries", "ELISA testing". Triamos os resultados de mais de 140 artigos, de acordo com o título e o resumo, e buscamos as referências úteis neles citadas, recuperando as mais adequadas para o estudo. Referenciamos 72 artigos, incluindo as diretrizes da Organização Mundial da Saúde e do Centro de controle de Doenças Americano (*Center for Disease Control – CDC*). A última pesquisa foi feita em 19 de abril de 2020.

1 - University of Miami, Pulmonary and critical care, lung transplant - Miami - FL - Estados Unidos 2 - Central University of Venezuela, General Medicine - Caracas - Capital District - Venezuela

DISCUSSÃO

Características clínicas do vírus COVID-19

Em dezembro de 2019, um grupo de casos de pneumonia associado a um mercado de alimentos foi relatado em Wuhan, China. A causa subjacente foi identificada como um novo beta-coronavírus, originalmente nomeado novo coronavírus-2019 (2019-nCoV) pela Organização Mundial da Saúde (OMS), e posteriormente renomeado COVID-19 (SARS-CoV-2). Em março de 2020, a OMS declarou o surto de uma pandemia. Até esta data, 19 de abril de 2020, há 2.241.359 casos confirmados globalmente, 152.551 mortes e mais de 190 países afetados¹. As características clínicas do vírus podem variar de pacientes assintomáticos a pacientes com febre (83-99%), tosse (59-82%), fadiga (44-70%), anorexia (40-84%), falta de ar (31-40%), produção de escarro (28-33%), mialgias (11-35%), dor de garganta (13,9%), dor de cabeça (13,6%), diarreia (3,8%) e vômitos (5%)^{2,3}. Um estudo multicêntrico conduzido na Europa relatou 85,6% de disfunções olfativas e 88% de disfunções gustativas em pacientes com COVID-19, que apareceram em 11,8% dos casos como um sintoma precoce da doença⁴. A doença pode variar entre leve (81%), grave (14%) e crítica (5%). A taxa de letalidade difere entre países⁵, e a morte é geralmente consequente à síndrome da angústia respiratória aguda, que leva à falência respiratória⁶⁻⁷, mas arritmias, choque, disfunção renal aguda e disfunção hepática também têm sido relatadas como causa de morte³. Casos graves têm sido observados, em sua maioria, na população idosa e em pacientes com doenças de base, tais como diabetes, hipertensão e doenças pulmonares, mas casos fatais também têm sido relatados em pacientes jovens^{7,8}.

Rotas de transmissão

De acordo com as evidências atuais, o vírus COVID-19 é transmitido principalmente entre pessoas por meio de gotículas respiratórias e vias de contato. O modo de transmissão por gotículas ocorre quando uma pessoa está em contato próximo com alguém infectado, expondo sua mucosa às gotículas. Uma das primeiras descrições desta rota foi publicada por Qun Li e cols., que estimam

um R0 de cerca de 2,2, o que significa que, em média, cada paciente transmite a infecção a outras 2,2 pessoas⁹. Estudos de vários grupos familiares têm confirmado a teoria da transmissão por contato próximo, mesmo quando breve^{10,13}. O primeiro caso de transmissão pessoa-a-pessoa nos Estados Unidos foi relatado em Illinois e publicado pela Lancet, descrevendo o caso de um paciente do sexo masculino que foi infectado quando sua esposa voltou de uma viagem a Wuhan, China¹⁴. A alta infectividade deste novo coronavírus pode ser explicada pelas novas descobertas de Wrapp D e cols., demonstrando uma maior afinidade do novo vírus SARS-CoV-2 para o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) do que o anterior, SARS-CoV¹⁵. Outra rota de transmissão sugerida é por meio do contato. A interação com as superfícies infectadas, seguida do contato da mucosa com as mãos contaminadas, também pode transmitir o vírus. Um estudo relatou a presença de SARS-CoV-2 e SARS-CoV por até 72 horas em plástico e aço inoxidável¹⁶. Kamp e cols. testaram a presença de outros tipos de coronavírus em várias superfícies e detectaram permanência por até 9 dias, sugerindo que o COVID-19 pode se comportar de maneira semelhante¹⁷. A transmissão aérea refere-se à presença de vírus nos núcleos de partículas com diâmetro < 5µm, que podem permanecer no ar por períodos mais longos do que as gotículas, e serem transmitidas a distâncias maiores. A transmissão aérea do COVID-19 pode ocorrer durante a execução de procedimentos que geram aerossóis, como intubação endotraqueal, broncoscopia ou traqueostomia⁷⁰. Além disso, a eliminação do vírus nas fezes tem sido relatada em vários pacientes, o que indica que o vírus pode replicar-se no trato gastrointestinal, sugerindo uma provável transmissão oro-fecal^{18,19}.

O período de incubação de uma doença infecciosa é definido como o tempo decorrido desde o momento em que uma pessoa é exposta a um agente infeccioso e o aparecimento de sinais e sintomas. Para o COVID-19, o período de incubação é estimado em até 14 dias, com uma média de 4-5 dias a partir da exposição até o início dos sintomas^{9,20,21}. Vários estudos com pequenas amostras têm sugerido a transmissão do vírus a partir de pacientes assintomáticos por meio da realização de estudos epidemiológicos nessas populações^{9,10,13,22}. Um dos pacientes que contraiu a infecção de um paciente assintomático na Alemanha apresentou uma

elevada carga viral no escarro após o desaparecimento dos sintomas, também gerando preocupação sobre a presença de transmissão viral mesmo após a recuperação sintomática²⁵. Além disso, Zou L e cols. relataram que a carga viral detectada em pacientes assintomáticos era semelhante à de pacientes sintomáticos, e as cargas virais de pacientes com doença grave foram maiores que as daqueles com apresentação mais leve²⁷. Um estudo realizado em Shenzhen, China, identificou e isolou 55 pacientes assintomáticos com SARS-CoV-2 depois que um membro da família testou positivo para o vírus. Destes, 14 pacientes desenvolveram doença leve, 39 desenvolveram doença moderada e 2 desenvolveram doença grave. Os dois pacientes que desenvolveram doença grave representam uma taxa de conversão de 3,9%, o que é altamente preocupante, pois os pacientes assintomáticos geralmente não são detectados precocemente²⁸. O fato de que pacientes assintomáticos e recuperados podem espalhar o vírus é preocupante, não só para os epidemiologistas que tentam implementar medidas para evitar a propagação, mas para os profissionais de saúde que avaliam seus pacientes sem equipamento de proteção individual²⁹.

Padrão de disseminação viral

O padrão de disseminação real do COVID-19 ainda está por ser determinado. No entanto, a RT-PCR em tempo real está sendo utilizado para detectar a presença viral em pacientes. A carga viral pode atingir o pico no dia anterior ao início dos sintomas ou até 5-6 dias depois, com uma média de 5,2 log₁₀ cópias/ml no início e, em seguida, declinando³⁸. Esse padrão de disseminação sugerido parece semelhante ao do vírus influenza, que é mais contagioso que o SARS-CoV, e geralmente atinge o pico em torno do dia 10 do início dos sintomas^{27,30}. Um estudo determinou que a duração mediana da disseminação viral do SARS-CoV-2 foi de 12,0 dias, sendo a menor 4 dias, e a maior, 34 dias³¹. Outro estudo retrospectivo realizado na China avaliou 191 pacientes. Para os sobreviventes, a duração mediana da disseminação viral foi de 20 dias, sendo a menor 8 dias, e a mais maior, 37, enquanto nos que não sobreviveram, a carga viral estava presente mesmo após a morte. Além disso, quando classificada por gravidade, a duração mediana da disseminação viral em

pacientes com doença grave e doença crítica foi de 19 e 24 dias, respectivamente³². Isto é consistente com os resultados de Yang Liu e cols., que observaram redução precoce da carga viral em casos leves, em contraste com casos graves, que testaram positivo além do 10º dia após início dos sintomas, o que indicaria que a carga viral pode prever gravidade e prognóstico para pacientes com COVID-19³³.

Cargas virais mais altas foram detectadas no nariz e na saliva, em comparação com amostras da faringe²⁷. Um estudo com 205 pacientes mostrou taxas de positividade mais altas no líquido de lavagem broncoalveolar (93%) e no escarro (72%), seguido de swabs nasais (63%), swabs faríngeos (32%), fezes (29%) e sangue (1%). Dois pacientes tinham SARS-CoV-2 vivos em amostras de fezes, o que pode corroborar a transmissão oro-fecal³⁴. *Wei Zhang e cols.* sugerem uma mudança na positividade da PCR ao longo do tempo. Eles detectaram que no dia 0, 80% dos swabs orais eram positivos, mas no dia 5, apenas 50% destes eram positivos, em contraste com 75% dos swabs anais. Além disso, seis pacientes que apresentaram resultado negativo no dia 0 tornaram-se positivos no dia 5, especialmente por swab anal³⁵. O tempo médio de conversão do RNA viral foi de 18,2 dias no swab nasofaríngeo e de 19,3 nas fezes⁹, corroborando a diferença temporal observada nas amostras teciduais. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar se os pacientes positivos para PCR ainda estão eliminando vírus vivos e transmissíveis durante a fase de recuperação, como na fase de incubação. Até que conclusões mais convincentes possam ser tiradas, os pacientes devem ser isolados por 14 dias após o teste positivo para RNA de SARS-CoV-2, e melhores medidas de segurança devem ser tomadas ao manipular qualquer amostra.

Resposta de anticorpos ao COVID-19

A resposta imunológica é vital para o controle e resolução de doenças infecciosas, a resposta de anticorpos sendo o principal indicador do status da doença e da aquisição de imunidade. O anticorpo IgM geralmente indica doença aguda, enquanto o anticorpo IgG indica doença crônica ou recuperada. No entanto, a dinâmica da resposta imunológica à infecção por COVID-19 ainda não é bem compreendida. Um estudo analisou tanto a resposta

imunológica humoral quanto a celular de um paciente com COVID-19 não grave, indicando a presença, no sangue no paciente, de células secretoras de anticorpos (ACS) com IgM e IgG contra o SARS-CoV-2 e de CD4 e CD8 ativadas, antes da resolução dos sintomas. ACS, IgG e IgM apareceram no sangue no dia 7 no momento da depuração viral confirmada por PCR, e os anticorpos ainda estavam presentes no dia 20³⁶. Alguns estudos sugerem a presença de anticorpos entre 7 e 11 dias após a exposição, enquanto outros descrevem a presença de anticorpos logo no primeiro dia de sintomas^{40,42}. *Li Guo e cols.* observaram a presença de IgM e IgA em 85,4% e 92,7% dos pacientes, respectivamente, entre 0 e 7 dias após o início dos sintomas. Os níveis de IgA e IgM aumentaram entre 8 e 14 dias, mas não mais entre os dias 15 e 21. Eles não descrevem a taxa de detecção após o 26º dia, devido ao número limitado de pacientes disponíveis. O tempo médio de aparecimento de IgG foi de 14 dias desde o início dos sintomas. Os níveis de IgG continuaram a subir até ao dia 20, atingindo um platô após o dia 21³⁷.

Vários estudos descreveram uma maior e mais precoce taxa de positividade de IgG em relação à IgM. Um estudo observou um aumento da taxa de positividade de IgM de 50% para 81%, em contraste com a IgG, que aumentou de 81% para 100%³⁵. Outro estudo indicou que mais pacientes tiveram maiores e mais precoces taxas de seroconversão com IgG em comparação com a IgM, tanto para anticorpos contra o domínio de ligação ao receptor (RBD) na superfície, quanto contra a nucleoproteína viral interna (NP)³⁸. Além disso, um estudo conduzido na China dosou anticorpos de 60 pacientes convalescentes 6 a 7 semanas após o início dos sintomas. Todos os pacientes apresentaram resultado positivo para IgG, enquanto 13 pacientes apresentaram resultado negativo para IgM. Dos 47 pacientes que testaram positivo para os dois anticorpos, 10 foram testados uma semana mais tarde, demonstrando a presença de ambos os anticorpos IgG e IgM, mas com títulos mais baixos. Esses 10 pacientes também tiveram dois testes consecutivos de RNA RT-PCR negativo para SARS-CoV-2 e melhora na Tomografia Computadorizada (TC). A melhora clínica com a positividade nos testes sorológicos sugere que a detecção de anticorpos possa indicar o estágio da progressão do COVID-19³⁹. No entanto, a

dinâmica dos anticorpos contra o SARS-CoV-2 ao longo do tempo ainda não está bem determinada.

Embora haja presença de anticorpos no soro, até esta data não foi confirmado que estes anticorpos neutralizem o vírus SARS-CoV-2 de forma eficaz, proporcionem imunidade no longo prazo e/ou evitem a reinfecção. Um estudo observou que um aumento dos anticorpos não foi necessariamente acompanhado por diminuição do RNA (carga viral), especialmente em doentes críticos. Isso sugere que os anticorpos podem não ser suficientes para eliminar o vírus⁴⁰. No entanto, um estudo longitudinal de SARS-CoV-2 em macacos mostrou que se o macaco produzisse anticorpos suficientes numa fase precoce da doença, ele não iria se tornar contagioso nem ser re-infectado pelo vírus⁴¹. No entanto, mais estudos são necessários para se entender com precisão a resposta imunológica à SARS-CoV-2.

Testes disponíveis para SARS-CoV-2

Como a pandemia COVID-19 é causada por um novo coronavírus, profissionais começaram a diagnosticar esta doença com base nas características clínicas e achados laboratoriais ao invés de métodos moleculares. No entanto, após o isolamento do RNA viral, vários laboratórios criaram testes de maior acurácia para o diagnóstico da SARS-CoV-2. Os testes laboratoriais atualmente disponíveis para o vírus são: 1) Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT PCR) em Tempo Real; 2) Testes de detecção de antígeno; e 3) Testes sorológicos, com diferentes aplicações em momentos diferentes durante o curso da infecção⁴³.

RT-PCR em tempo real

A RT-PCR em tempo real é considerada o padrão ouro e testa a presença de RNA viral, principalmente utilizando amostras a partir de esfregaços da nasofaringe. No entanto, amostras de escarro, lavagem broncoalveolar, orofaringe e fezes também estão sendo testadas quanto à presença viral^{34,44}. É chamada transcrição reversa porque transcreve o RNA de volta a DNA para aumentar a sua estabilidade⁴⁶. A OMS criou o primeiro protocolo em janeiro de 2020, com base em um protocolo de três etapas proposto por *Corman e cols.* para a detecção de

SARS-CoV-2 por RT-PCR em tempo real. A primeira etapa identifica o gene E (proteína de pequeno envelope) com um limite de detecção (LOD = menor concentração viral detectada) de 5,2 cópias de RNA/reacção e um intervalo de confiança (IC) de 95% de 3,7-9,6. Em seguida, é realizado um ensaio confirmatório para detectar o gene RdRP (RNA-polimerase dependente de RNA) com um LOD de 3,8 cópias de RNA/reacção e IC de 95% de 2,7-7,6 e gene N com um LOD de 8,3 cópias de RNA/reacção e IC de 95% de 6,1-16,3^{45,46}. O gene N (fosfoproteína nucleocapsídica) é usado como confirmação, pois é uma região altamente conservada nos coronavírus e provavelmente fornece resultados consistentes⁴⁷. O CDC nos Estados Unidos desenvolveu um kit que contém uma sonda de PCR de uma etapa para duas regiões do gene da fosfoproteína nucleocapsídica viral (N1 e N2) e para o gene da RNase P humana, para garantir que a extração de RNA seja bem-sucedida, diferindo do primeiro protocolo da OMS⁴⁴. Chu e col. propuseram um outro fluxo de trabalho, que consiste em rastreio das amostras para o gene N, usando o gene ORF1b como confirmação. Se o último for negativo, o estudo é inconclusivo, e mais estudos sorológicos ou de sequenciamento de RNA deveriam ser realizados⁵⁰. Todos os ensaios têm uma alta sensibilidade e especificidade para a SARS-CoV-2, necessitando de um baixo limite de ciclos para um resultado positivo, e reatividade cruzada mínima com outros tipos de coronavírus⁴⁴.

Embora a RT-PCR tenha demonstrado detectar a presença viral em limiares baixos, é cedo no curso da doença para determinar a real sensibilidade do teste no COVID-19. Os resultados do ensaio podem sofrer alterações de acordo com a maneira como a amostra é tratada, o local em que a amostra foi colhida e o momento do teste. Isso pode significar que nem todos os pacientes negativos estão realmente livres de doenças. Alguns estudos relataram casos de pacientes com resultado inicial negativo de PCR de uma amostra nasofaríngea, que mais tarde desenvolveram sintomas e depois testaram positivo em amostras de lavado broncoalveolar^{48,50}. Esta taxa de falsos negativos em fases iniciais é preocupante no rastreio da doença, e pode resultar em falha no isolamento tempestivo de pacientes. Além disso, a PCR pode ser positiva em saliva e swab nasofaríngeo nos primeiros 14 dias da doença e, em seguida, torna-se negativa, enquanto a PCR fecal pode detectar o vírus mais

tarde e continuar positiva por períodos mais longos³⁵. Portanto, testes periódicos de diferentes amostras podem ajudar a aumentar a sensibilidade e a reduzir a taxa de falsos negativos⁴².

Testes sorológicos

Os testes sorológicos são feitos no sangue para identificar anticorpos para um patógeno específico em um determinado momento. Como afirmado acima, a IgM representa uma infecção aguda, enquanto a IgG, crônica. Existem vários testes que podem ser realizados para avaliar a presença de anticorpos: 1) Teste de diagnóstico Rápido (RDT): é uma medida qualitativa da presença de anticorpos, com resultados em 30 minutos, que foi disponibilizado por meio de uma autorização de uso emergencial do FDA. De acordo com o rótulo, possui uma sensibilidade de 93,8% e uma especificidade de 95,6%^{51,53}. Outros estudos realizados na China indicaram que o kit de teste de anticorpos combinados IgG-IgM tem uma sensibilidade de 88,66% e especificidade de 90,63%, sugerindo seu uso como uma ferramenta de triagem rápida⁵⁴. No entanto, um estudo realizado em um pronto-socorro na Itália utilizou o RDT IgM/IgG em 38 pacientes com doença aguda positiva para RT-PCR e determinou uma sensibilidade de 18,4% e uma especificidade de 91,7%, com um valor preditivo negativo (VPN) de 26,2% e um valor preditivo positivo (VPP) de 87,5%, questionando seu uso no curso inicial da infecção⁵⁵. 2) Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA): é um teste que pode ser qualitativo ou quantitativo e utiliza amostras de sangue total, plasma ou soro. O teste utiliza uma placa revestida com proteína viral, onde as amostras são incubadas. Se os anticorpos estiverem presentes, eles ligam-se a esta proteína específica e este complexo proteína-anticorpo pode mais tarde ser detectado por ligação a um novo lote de anticorpos fluorescentes⁵³. Existem algumas preocupações sobre a reatividade cruzada de anticorpos contra SARS-CoV-2 e outros coronavírus. Alguns estudos em andamento criaram um teste baseado no ELISA para detectar anticorpos contra as proteínas N, RBD e S/S1, que são as principais proteínas imunológicas do coronavírus. A S1 foi mais específica que a S e não reagiu de maneira cruzada com MERS-CoV, mas com SARS-CoV, porque compartilha 90% de sua sequência de aminoácidos. A

proteína N, compartilhando 92% de sua sequência de aminoácidos com o SARS-CoV, e a RBD, compartilhando 73%, foram mais específicas para o SARS-CoV-2 do que a proteína S. Portanto, pode ser útil detectar anticorpos contra 2 proteínas diferentes para confirmar a resposta do anticorpo contra SARS-CoV-2 e evitar resultados falso-negativos^{35,46,56,58}. Um estudo reconheceu que a taxa de detecção positiva aumentou de 51,9% de um único teste de PCR para 98,6% quando combinada com o ELISA para IgM, mesmo em estágios iniciais³⁷. 3) Teste de neutralização: este teste pode dizer se os anticorpos são ativos contra o vírus. O vírus é cultivado em células VeroE6 e os pesquisadores podem quantificar os anticorpos que bloqueiam a replicação viral. Um estudo demonstrou que a IgG neutraliza o SARS-CoV-2 a uma diluição de 1:40-1:80, e também confirmou a neutralização cruzada com SARS-CoV em diluições 1:40. Os resultados deste teste podem levar dias e pode haver perda de anticorpos para proteínas virais não envolvidas na replicação viral^{53,56}.

Testes sorológicos têm muitas vantagens, como ajudar no rastreamento de contatos, vigilância sorológica e identificação de casos que podem ter tido contato com o vírus e provavelmente se tornaram imunes⁴². No entanto, o uso desses métodos de diagnóstico depende da presença de anticorpos suficientes no soro, o que varia no tempo. Como a dinâmica humoral da SARS-CoV-2 ainda não está bem esclarecida, ainda é necessário um processo preciso de detecção de imunoglobulinas e prevenção de falsos negativos. No entanto, parece que o RDT pode ser usado juntamente com a RT-PCR de amostras nasofaríngea e de escarro em fases iniciais da doença, seguido por teste combinado de IgM e IgG por ELISA, começando no dia 5 e dando seguimento à vigilância.

Exames radiológicos

Muitos estudos descreveram as alterações radiológicas observadas na tomografia computadorizada (TC) nos casos de COVID-19. Essas alterações variam de opacidades em vidro fosco, pneumonia multifocal em organização e distorção arquitetônica em uma distribuição periférica. Vários estudos compararam a sensibilidade da TC à RT-PCR para o COVID-19. Fang e cols. determinaram que a sensibilidade da TC de tórax era de 98%, enquanto

a da RT-PCR era de 71%, com $p < 0,001$ ⁵⁹. Tao Ai e cols. relataram uma alta sensibilidade para TC de tórax, de 97%, com base em resultados positivos da RT-PCR⁶⁰, e um relato de caso descreveu testes radiológicos em TC mesmo antes do início dos sintomas, sugerindo o uso de TC de tórax como ferramenta de triagem⁶¹. Outro estudo radiológico comparou as capacidades de diferentes radiologistas da China e dos Estados Unidos para diferenciarem a pneumonia por COVID-19 de outras pneumonias virais à TC. Duzentos e dezenove pacientes com positividade tanto para PCR de SARS-CoV-2 quanto para TC de tórax foram identificados em 7 hospitais chineses, e 205 casos com painel para vírus respiratórios positivo e alterações à TC foram identificadas em um hospital de Rhode Island. Radiologistas chineses avaliaram os 424 estudos radiológicos, enquanto radiologistas americanos analisaram 58 exames de TC. A sensibilidade dos radiologistas chineses foi de 72-94%, e a especificidade, 24-94%. Para os radiologistas americanos, a sensibilidade variou entre 73% e 93%, e a especificidade, entre 93% e 100%. As características mais marcantes da pneumonia por COVID-19 foram a distribuição periférica, opacidades em vidro fosco e espessamento vascular. Embora a TC tenha demonstrado alta sensibilidade quando comparada à RT-PCR para COVID-19, ela pode não revelar padrões diferentes da doença, tornando-a inespecífica na diferenciação entre COVID-19 e outras pneumonias virais⁶². Essa é uma das razões pelas quais a RT-PCR permanece o teste padrão-ouro para o COVID-19. Além disso, o uso da TC como método de triagem pode expor excessivamente os profissionais de saúde ao vírus. Portanto, o *American College of Radiology* recomenda o uso da TC somente em pacientes hospitalizados e sintomáticos com indicações clínicas específicas para a TC, com procedimentos adequados de controle de infecção⁶³.

COVID-19 e cirurgias eletivas

A situação de rápida mudança do COVID-19, o fato de que o entendimento sobre o vírus está evoluindo e que pode haver contágio nas fases de incubação e convalescença suscitam preocupações ao se planejar uma cirurgia. Além disso, o fato de que a cirurgia diminui a imunidade mediada por células, um mecanismo importante

para mitigar o dano viral, pode dissuadir cirurgias de executarem o procedimento. Um estudo retrospectivo realizado em Wuhan, China, descreveu os casos de 34 pacientes que foram fortuitamente operados durante o período de incubação do SARS-CoV-2 e apresentaram uma taxa de mortalidade aumentada, de 20,5%⁶⁴.

Recentemente, as cirurgias eletivas diminuíram nos Estados Unidos, especialmente os transplantes, uma vez que pacientes imunossuprimidos são uma população particularmente vulnerável. O *United Network for Organ Sharing* (UNOS) relata os dados das cirurgias de transplante sendo realizadas em todo o país. Entre 8 de março e 11 de abril de 2020, a quantidade de transplantes diminuiu 50%, com uma diminuição específica de 70% nos transplantes pulmonares⁶⁵. O impacto do COVID-19 nos transplantes de órgãos sólidos é incerto. Até esta data, não foi relatada qualquer transmissão de SARS-CoV-2 de doador a receptor⁶⁶. No entanto, um estudo encontrou RNA no sangue de 15% destes pacientes⁶⁷, o que pode gerar preocupação sobre a possibilidade de transmissão por meio de transplantes de órgãos, como visto em epidemias de coronavírus anteriores. Kumar e cols. descreveram um paciente que contraiu SARS em 2003 por meio de um transplante de fígado e morreu, com infecção subsequente de profissionais de saúde e familiares. Portanto, eles criaram uma ferramenta de pesquisa de triagem de doadores com base em fatores de risco epidemiológicos para estratificar os doadores de acordo com o risco de exposição à SARS e evitar a criação de “super-disseminadores” entre os receptores de transplante, dada a suspeita de que eles possam disseminar uma grande quantidade de vírus por períodos mais longos⁶⁸.

Em alguns casos, atrasar uma cirurgia aumentaria muito a probabilidade de um paciente morrer. Consequentemente, Stahel e cols. propõem um método de estratificação de risco para cirurgias eletivas por indicação e urgência durante a pandemia de COVID-19⁶⁹, e Al-Miharraqui e cols. sugerem que todos os pacientes sejam rastreados com RT-PCR e medições de anticorpos 24 horas antes da cirurgia, além do isolamento. Pacientes com PCR positiva não seriam submetidos a cirurgia, pacientes com PCR negativa e anticorpo positivo seriam submetidos à cirurgia sem testes subsequentes e pacientes com PCR negativa e anticorpo negativo seriam submetidos à cirurgia e continuariam a ser testados semanalmente

durante a internação⁷⁰.

Bateria de testes proposta

Nesta fase da pandemia, várias questões permanecem incertas. É muito cedo para entender completamente a incidência, prevalência e taxa de mortalidade da infecção. Por esse motivo, nossa capacidade atual de atingir um valor preditivo negativo de quase 100% ao testar um paciente também é incerta. No entanto, de acordo com os dados revisados neste artigo, há uma série de medidas que podem ser tomadas para melhorar a detecção viral e aumentar seu valor preditivo negativo. Dada a dinâmica viral ao longo do tempo, seria razoável testar o paciente em diferentes momentos. A RT-PCR de swabs de nasofaringe e de amostra de expectoração tem uma alta taxa positiva em fases iniciais da doença, enquanto a RT-PCR fecal torna-se positiva mais tarde. Além disso, os testes sorológicos ou radiológicos usados em conjunto com a RT-PCR demonstraram melhorar sua sensibilidade. Isso evitaria que portadores assintomáticos fossem submetidos a cirurgias, diminuindo as complicações pós-operatórias e possível exposição de profissionais de saúde ao vírus. Nós propomos o estudo de uma bateria sequencial e abrangente de testes para maximizar o valor preditivo negativo (Tabela 1). Se em qualquer passo da bateria de testes é feito diagnóstico de COVID-19, a bateria está terminada, e o padrão de tratamento a ser seguido é o de pacientes confirmados para a doença.

Avaliação pré-operatória

Ao se considerar pacientes para cirurgia, sugerimos que mais exames sejam realizados em diferentes estágios, para aumentar o valor preditivo negativo. 1) Para avaliar a probabilidade de infecção pré-teste, um questionário epidemiológico pode ser realizado (Tabela 2). Quando os pacientes, especialmente doadores de órgãos, vêm de zonas de baixa incidência, o valor preditivo negativo dos testes deve aumentar. O CDC, Atlanta, EUA, relata a incidência nos Estados Unidos por região/município. Esse recurso pode ser consultado para estabelecer o risco dos pacientes de acordo com a localização recente⁷¹. 2) Aferição de oximetria de pulso em repouso ou durante o exercício, já que “hipoxemia silenciosa” tem sido relatada em alguns

casos. 3) Ao se realizarem testes moleculares, a PCR do lavado bronchoalveolar mostrou maior sensibilidade nos estágios iniciais; no entanto, é mais invasiva e geradora de aerossol, portanto, não é aconselhável. PCR de secreção nasofaríngea e de expectoração/aspirado traqueal (quando possível) deve ser realizada na avaliação pré-operatória. 4) Por outro lado, o teste rápido sorológico de IgM e IgG tem aumentado o rendimento diagnóstico quando realizado em associação com a PCR para a detecção viral. No entanto, como a resposta humoral real para o vírus não é bem compreendida, e ainda é incerto se as imunoglobulinas fornecem proteção para futuras infecções, os profissionais devem ter cuidado quando um paciente apresenta positividade em testes sorológicos. Neste momento, qualquer positividade sorológica pode significar exposição viral recente. Portanto, é a nossa sugestão que este paciente não seja submetido a cirurgia. Vários meses após, a positividade de IgG isolada pode significar uma exposição antiga, segura o suficiente para permitir a cirurgia. 5) A doença por COVID-19 pode apresentar alterações radiológicas em seus estágios iniciais. Portanto, uma TC de tórax sem contraste pode ser considerada uma ferramenta de triagem em pacientes de alto risco, como receptores de transplante.

Testagem pós-operatória

Os testes não devem parar após a cirurgia. O fato de que pacientes podem ser contagiosos durante a fase de incubação, mesmo quando apresentam teste inicial RT-PCR negativo, aumenta o risco de um paciente ser operado sem saber ser portador assintomático do vírus. Além disso, pacientes com longa permanência hospitalar podem ter maior risco de aquisição nosocomial do SARS-CoV-2. Portanto, o monitoramento contínuo por 2-4 semanas após a cirurgia pode aumentar a detecção do vírus na fase inicial e identificar um possível “super-disseminador”. Isso permitiria a implementação de medidas eficazes de contenção antes de liberar o paciente do hospital. 1) Durante as primeiras 72 horas após a cirurgia, deve-se realizar a PCR do swab nasofaríngeo e do escarro/aspirado traqueal (se possível). Como a dispersão viral em amostras fecais foi observada nos estágios finais da doença, propomos testar o RNA viral por PCR em amostras de swab fecal/anal, começando 72 horas após a cirurgia e durante as avaliações pós-operatórias semanais. 2) O teste de ELISA para anticorpos contra duas proteínas deve também ser realizado, para aumentar a sensibilidade nas avaliações semanais após a cirurgia.

Tabela 1. Momento do teste.

Momento	Características clínicas	Características epidemiológicas	Oximetria de pulso Em repouso e após andar	PCR NPS	PCR escarro/traqueal aspirado (quando possível)	PCR fecal/anal swab	IgM/IgG rápido	ELISA	TC de tórax sem contraste
Até 24 horas antes da operação	Se positivo, suspender a operação	Questionário epidemiológico (Tabela 2)	Sim	sim	sim		sim - if IgM/IgG positive, consider suspends a operação		Sim: especialmente em candidatos a transplante
72h após a operação			sim	sim	sim	sim	sim		
Semanalmente check-ups por 2-4 semanas			sim	sim	sim	sim		sim	

NPS: nasofaringeana.

Tabela 2. Questionário epidemiológico.

1. "Você ou alguém que tenha contato direto viajou recentemente?
Se sim, quando e para onde?"
2. "Você teve contato direto com alguém que está ou esteve com COVID-19?"
3. "Você tem febre, tosse, dor de garganta, nariz a escorrer e/ou falta de ar?"
4. "Você testou positivo para COVID-19?"
5. "Você perdeu o olfato ou o paladar?"
6. "Em qual país você vive no momento ou esteve nas últimas duas semanas?"

Avaliação de doadores de transplante

Como afirmado acima, pouco se sabe sobre a possível transmissão de SARS-CoV-2 por meio de órgãos transplantados. No entanto, impedir o uso de um órgão proveniente de um doador infectado é imperativo. Kumar e cols. descrevem as abordagens para triagem de doadores implementadas por diferentes países, incluindo questionários epidemiológicos e RT-PCR em swabs nasofaríngeos e lavagem broncoalveolar, e sugerem uma estratégia de abordagem em fases para redução da atividade de transplantes durante a pandemia⁷². Minimizar a infecção derivada de doadores no transplante de órgãos é crucial e, portanto, sugerimos um protocolo de testes mais completo para doadores de órgãos, que inclui: RT-PCRs de swab nasofaríngeo, sangue, fezes ou swab anal e teste de sorologia em dois momentos separados por 48-72 horas; e RT-PCR de aspirado traqueal e TC no tórax sem contraste pelo menos uma vez. Em relação aos receptores de transplante, a bateria de testes indicada na Tabela 1 também deve ser realizada.

CONCLUSÃO

A pandemia de SARS-CoV-2 tornou-se uma emergência global. Vários estudos apresentam a hipótese de que ele é um vírus amplamente contagioso que pode ser transmitido mesmo nas fases assintomática e de

recuperação. Material viral foi encontrado em diferentes amostras, em diferentes estágios da infecção, com diferentes sensibilidades, incluindo: lavagem broncoalveolar, escarro, swab nasofaríngeo, swab orofaríngeo, sangue e fezes. A testagem para anticorpos também varia em sensibilidade, dependendo do teste e da fase da doença. Portanto, propomos que a realização de uma bateria sequencial de testes, a partir de diferentes amostras de tecido, aumentaria o valor preditivo negativo e diminuiria a taxa de falso negativo. Uma baixa taxa de falsos negativos é crucial para retomar cirurgias eletivas e aumentar a atividade de transplantes. Incentivamos a comunidade científica a continuar melhorando os protocolos de testagem, para permitir que os profissionais realizem as cirurgias necessárias da maneira mais segura possível.

MENSAGENS PRINCIPAIS

- O SARS-CoV-2 pode ser transmitido nas fases assintomática e de recuperação, exigindo a implementação de melhores medidas epidemiológicas e de isolamento.
- A dinâmica do COVID-19 muda ao longo do tempo
- Os testes disponíveis atualmente carecem de altas sensibilidade e especificidade para o SARS-CoV-2
- Bateria sequencial de testes proposta para aumentar o valor preditivo negativo em pacientes sendo avaliados para cirurgias

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is a novel virus which has proven to be highly contagious. Specific viral dynamics and immune response to the virus are yet to be fully defined and determining the sensitivity and specificity of the available testing methods is still a work in progress. This study examines the published information on the testing methods, and finds that yield of COVID-19 tests changes with specimen types and with time through course of illness. We propose a sequential battery of testing consisting of an epidemiologic survey, RT-PCR tests, serologic tests and chest CT on surgical candidates which may increase the negative predictive value, and facilitate surgical procedures.

Keywords: Transplants. Coronavirus. Predictive Value of Tests.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization Coronavirus disease (COVID-19) situation report. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html#clinical-presentation>
- et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7: 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068984/>
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020:1-11. doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1
- Khafaie MA, Rahim F. Cross-Country Comparison of Case Fatality Rates of COVID-19/SARS-COV-2. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11(2):74–80. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.03. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104689/#s1-ophrp-11-74>
- 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.* 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648
- CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(12):343-6.
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145-151. Chinese.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):514-523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9). <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930154-9>
- Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med.* 2020; 382:872-874. DOI: 10.1056/NEJMc2001272. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001272?query=featured_home
- Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol.* 2020;92(6):639-44. doi.org/10.1002/jmv.25749. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25749>
- Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1757-61. doi: 10.1093/infdis/jjaa077. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7107453/>
- Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, Kirking HL, Christiansen D, Joshi K, Rubin R, Morales-Estrada S, Black SR, Pacilli M, Fricchione MJ, Chugh RK, Walblay KA, Ahmed NS, Stoecker WC, Hasan NF, Burdsall DP, Reese HE, Wallace M, Wang C, Moeller D, Korpics J, Novosad SA, Benowitz I, Jacobs MW, Dasari VS, Patel MT, Kauerauf J, Charles EM, Ezike NO, Chu V, Midgley CM, Rolfes MA, Gerber SI, Lu X, Lindstrom S, Verani JR, Layden JE; Illinois COVID-19

- Investigation Team. First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *Lancet*. 2020;395(10230):1137-1144. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30607-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30607-3.pdf)
15. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507. <https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260>
 16. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973?query=recirc_mostViewed_railB_article
 17. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246-51. doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022 0195-6701/. <https://www.journalofhospitalinfection.com/action/showPdf?pii=S0195-6701%2820%2930046-3>
 18. Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association. [An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia COVID-19]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):139-44.
 19. Lo IL, Lio CF, n Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(10):1698–1707. doi: 10.7150/ijbs.45357. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098032/>
 20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ , He JX, Liu L, Shan H , Lei CL, Hui DSC, Du B , Li LJ, Zeng G , Yuen KY, Chen RC , Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z , Li G, Zheng ZJ , Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
 21. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-82. <https://annals.org/aim/fullarticle/2762808/incubation-period-coronavirus-disease-2019-covid-19-from-publicly-reported>
 22. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen X, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):706-11. doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11427-020-1661-4#citeas>
 23. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):404-12. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300402?via%3Dihub>
 24. Bai Y, Yao L, wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406-7. doi:10.1001/jama.2020.2565. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762028>
 25. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-1.
 26. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Vernon J Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):411–5. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e1.htm>
 27. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong

- Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>
28. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1770-4. doi: 10.1093/infdis/jiaa119. <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiaa119/5807958>
 29. Chang D, Xu H, Rebaza A, Sharma L, Dela Cruz CS. 2020. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):e13. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30066-7
 30. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):411-2. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30113-4.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30113-4.pdf)
 31. Qian GQ, Chen XQ, Lv DF, Ma AHY, Wang LP, Yang NB, et al. Duration of SARS-CoV-2 viral shedding during COVID-19 infection. *Infect Dis (Lond).* 2020;52(7):511-2. doi:10.1080/23744235.2020.1748705
 32. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 33. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656-7. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30232-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30232-2/fulltext)
 34. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-4. doi:10.1001/jama.2020.3786.
 35. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386-9. doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071
 36. Thevarajan I, NguyenTHO, Koutsakos M, Druce J, Cally L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(4):453-5. doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2.
 37. Gui L, Ren L, Tang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa310. doi.org/10.1093/cid/ciaa310
 38. 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.* 2020;20(5):565-74. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30196-1.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30196-1.pdf)
 39. Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25820. doi.org/10.1002/jmv.25820
 40. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa344. doi.org/10.1093/cid/ciaa344
 41. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226>
 42. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19 [editorial]. *mBio.* 2020;11(2):e00722-20. doi:10.1128/mBio.00722-20
 43. 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; Epub ahead of print 13 April 2020. doi:

- <https://doi.org/10.7326/M20-1301>
44. To KKW, Tsang OTY, Yip CCY, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa149. doi.org/10.1093/cid/ciaa149
 45. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
 46. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020;14(4):3822-35. doi: 10.1021/acsnano.0c02624
 47. John Hopkins University. 2020. Comparison of National RT-PCR Primers, Probes, and Protocols for SARS-CoV-2 Diagnostics. April 13, 2020. <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/COVID-19-fact-sheets/200410-RT-PCR.pdf>
 48. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol*. 2020;92(6):639-44. doi.org/10.1002/jmv.25749
 49. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonna A, Limsukon A, et al. Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swab Does Not Rule Out COVID -19. *J Clin Microbiol*. 2020;58(5):e00297-20. doi:10.1128/JCM.00297-20
 50. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z , et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):903-8. doi.org/10.1002/jmv.25786
 51. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem*. 2020;66(4):549-55. doi: 10.1093/clinchem/hvaa029
 52. Otto MA. 2020 FDA Grants Emergency Authorization for First Rapid Antibody Test for COVID-19. April 04, 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/928150>
 53. Johns Hopkins University.2020. Serology-based tests for COVID-19. April 2, 2020. <http://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html>
 54. 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;10.1002/jmv.25727. doi:10.1002/jmv.25727
 55. Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, Salinaro F, Sachs M, Perlini S, Bruno R, Mojoli F, Baldanti F; Members of the San Matteo Pavia COVID-19 Task Force. Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25800. doi:10.1002/jmv.25800
 56. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7
 57. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. *Emerg Infect Dis*.2020;26(7):1478-1488. doi.org/10.3201/eid2607.200841.
 58. Lv H, Wu NC, Tsang OTY, Yuan M, Perera RAPM, Leung WS, et al. Cross-reactive antibody response between 2 SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *bioRxiv*. 2020; 2020.03.15.993097; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.15.993097>
 59. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;200432. doi.org/10.1148/radiol.2020200432
 60. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;200642. doi.org/10.1148/radiol.2020200642
 61. Lin C, Ding Y, Xie B, Sun Z, Li X, Chen Z, et al. Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: The value of CT images in the

- course of the disease. *Clin Imaging*. 2020;63:7-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.02.008>
62. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Linh TM, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*. 2020;200823. doi:org/10.1148/radiol.20200823
63. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. March 11 2020. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
64. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EclinicalMedicine*. 2020;21:100331. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100331>
65. Current state of donation and transplantation. 2020. United Network for Organ Sharing (UNOS). <https://unos.org/covid/>
66. Michaels MG, La Hoz RM, Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Kumnar D, Green M, et al. Coronavirus disease 2019: implications of emerging infections for transplantation. *Am J Transplant*. 2020 Feb 24. doi:10.1111/ajt.15832
67. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
68. Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a Liver Transplant Recipient and Guidelines for Donor SARS Screening. *Am J Transplant*. 2003;3(8):977-81. doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00197.x
69. Stahel PF. How to risk-stratify elective surgery during the COVID-19 pandemic?. *Patient Saf Surg*. 2020;14:8. doi: 10.1186/s13037-020-00235-9
70. Al-Muharraqi MA. Testing recommendation for COVID-19 (SARS-CoV-2) in patients planned for surgery - continuing the service and 'suppressing' the pandemic [editorial]. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(5):503-505. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.04.014
71. Cases of Coronavirus Disease (COVID-19) in the U.S. 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html#anchor_1586784349
72. Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, Grossi P, Han SH, et al. COVID-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *Am J Transplant*. 2020 Mar 23;10.1111/ajt.15876. doi.org/10.1111/ajt.15876

Recebido em: 27/05/2020

Aceito para publicação em: 01/06/2020

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Neeraj Sinha

E-mail: nxs994@med.miami.edu / galubalayla@gmail.com

