

Como citar este artigo: Afonso A, Rodrigues L, Pinheiro V, Silva R, Silva J, Antunes I. A importância da persistência diagnóstica num caso suspeito de COVID-19 em contexto ocupacional. Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional online. 2020, volume 10, 110-116. DOI: 10.31252/RPSO.21.11.2020

A IMPORTÂNCIA DA PERSISTÊNCIA DIAGNÓSTICA NUM CASO SUSPEITO DE COVID-19 EM CONTEXTO OCUPACIONAL

THE IMPORTANCE OF DIAGNOSTIC PERSISTENCE IN A SUSPECTED CASE OF COVID-19 IN OCCUPATIONAL CONTEXT

TIPO DE ARTIGO: Caso Clínico

AUTORES: Afonso A¹, Rodrigues L², Pinheiro V³, Silva R⁴, Silva J⁵, Antunes I⁶.

RESUMO

Introdução

A pandemia por SARS-CoV-2 veio trazer um novo e desafiante problema aos sistemas de saúde. Mais que nunca o rastreio e caracterização de cadeias de transmissão da doença tem-se revelado de extrema complexidade e importância.

Como pilar fundamental deste rastreio está o diagnóstico sensível, específico e atempado dos casos suspeitos, que atualmente se baseia na deteção molecular de SARS-CoV-2 em amostras respiratórias. Esta estratégia pode ser insuficiente para um controlo efetivo da pandemia, uma vez que a *performance* diagnóstica da pesquisa varia ao longo do tempo pós exposição e está dependente da sensibilidade e especificidade dos testes utilizados.

Caso Clínico

Relata-se um caso de um profissional de saúde com quadro clínico e epidemiológico (cronológica e geograficamente) altamente sugestivos de COVID-19 que, repetidamente, teve o resultado negativo na pesquisa molecular do agente da doença. A manutenção de queixas e imperiosidade de controlo de casos secundários, motivou o estudo mais detalhado com recurso a exames serológicos de imunoglobulinas específicas para SARS-CoV-2, que se revelaram reativos.

Discussão/Conclusão

Destaca-se o papel primordial da suspeita clínica num cenário de pandemia e a necessidade de interpretação cuidada dos exames complementares de diagnóstico à luz da evolução da evidência científica. Releva-se ainda a importância da intervenção do Serviço de Saúde Ocupacional quer no que diz respeito não só ao diagnóstico, mas sobretudo no acompanhamento do caso, no sentido da promoção da saúde do profissional e da proteção dos restantes elementos da equipa e, implicitamente, dos doentes também.

Palavras-chave: Pandemia, COVID-19, Diagnóstico COVID-19, RT-PCR, Imunologia, Saúde Ocupacional, Medicina do Trabalho.

¹ **Alexandre Afonso**

Interno de Formação Específica em Medicina do Trabalho no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Mestre em Medicina. Morada para correspondência dos leitores: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Professor Mota Pinto, 3000-075 Coimbra. E-mail: alexan.afonso@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4841-7599>

² **Luís Rodrigues**

Assistente Hospitalar de Nefrologia no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Doutorando em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Mestre em Medicina. 3000-075 Coimbra. E-mail: luis.arodrigues@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0122-982X>

³ **Vitor Pinheiro**

Assistente Hospitalar Graduado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Doutorando em Ciências Forenses da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Mestre em Medicina Desportiva. 3000-075 Coimbra. E-mail: vitorpinheiro125@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3357-9157>

⁴ **Ricardo Silva**

Interno de Formação Específica em Medicina do Trabalho no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Mestre em Medicina. 3000-075 Coimbra. E-mail: rbsilva@campus.ul.pt

⁵ **Joana Silva**

Interna de Formação Específica em Medicina do Trabalho no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Mestre em Medicina. 3000-075 Coimbra. E-mail: jmrfs@gmail.com

⁶ **Isabel Antunes**

Assistente Hospitalar Graduada de Medicina do Trabalho e Diretora do Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Mestre em Saúde Ocupacional. 3000-075 Coimbra. E-mail: isantunes58@gmail.com

ABSTRACT

Introduction

The SARS-CoV-2 pandemic has brought new and challenging problems to health care systems. More than ever, the screening and identification of disease transmission chains has proved to be extremely complex and important.

The accurate diagnosis remains as a fundamental pillar of the screening, which is currently based on the molecular detection of SARS-CoV-2 in respiratory samples. This strategy may be insufficient for an effective control of the pandemic since the diagnostic performance of the molecular detection varies over time after exposure and is dependent on the sensitivity and specificity of the tests used.

Case Report

A case report of a healthcare professional with a clinical and epidemiological context (chronologically and geographically) highly suggestive of COVID-19 who, repeatedly, had a negative result in the molecular search for the disease agent. The maintenance of complaints and imperiousness to control secondary cases, motivated the more detailed study using serological tests of specific immunoglobulins for SARS-CoV-2 that proved to be reactive.

Discussion/Conclusion

The primary role of clinical suspicion in a pandemic scenario is highlighted and the need for careful interpretation of complementary diagnostic tests in the light of the evolution of scientific evidence. The intervention of the Occupational Health Service is also emphasized, both in terms of diagnosis and in monitoring the case in order to promote the health of the professional and to protect the remaining members of the healthcare staff and patients.

Keywords: Pandemic, COVID-19, COVID-19 Diagnosis, RT-PCR, Immunology, Occupational Health, Occupational Health.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 foi reconhecida pela Organização Mundial de Saúde como pandemia no dia 11 de março de 2020 e, desde então, têm sido adotadas várias medidas para diminuir a transmissão da infeção por SARS-CoV-2. Entre elas, destacam-se as orientações relativas à identificação de casos e o seu diagnóstico, políticas de promoção de distanciamento social, isolamento profilático, bem como legislação específica com introdução de medidas de apoio social às famílias e às empresas.

De acordo com as orientações do Centro Europeu para a Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC), o rastreio de contactos é um elemento chave na identificação precoce de casos e ferramenta muito útil para implementação de medidas profiláticas¹⁻³.

Neste sentido, perante um cenário clínico e epidemiológico sugestivos de infeção por SARS-CoV-2, devemos procurar obter um diagnóstico confiável que tem vindo a ser ancorado no conhecimento desses dois fatores e na deteção de SARS-CoV-2 por método RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*), numa amostra do trato respiratório. A sensibilidade diagnóstica deste exame é dependente de vários fatores, dos quais se destacam o tempo decorrido desde a exposição, o local anatómico de colheita (superior/ inferior), a qualidade da amostra e do teste, podendo a taxa de falsos negativos variar dos 2 e os 29%⁴⁻⁸. Tendo em conta estes dados, tem-se claro entendimento que se trata de uma técnica com uma sensibilidade subótima, devendo o julgamento clínico ser o pilar de decisões a implementar.

CASO CLÍNICO

Trata-se de um enfermeiro de 51 anos, residente na zona centro de Portugal que exerce a sua atividade profissional num Centro Hospitalar da zona centro de Portugal em uma enfermaria médico-cirúrgica e, até

ao presente episódio, sem antecedentes pessoais relevantes. Após a criação de enfermaria médica dedicada a doentes com COVID-19, este passou a exercer as suas funções nessa unidade.

Em 20/4/2020 foi pedida, ao Serviço de Saúde Ocupacional, a avaliação do profissional em questão, por se apresentar com temperatura subfebril, cefaleias e mialgias. No dia seguinte foi feito teste para SARS-CoV-2, com zaragatoa nasofaríngea, que foi negativa. Contudo, sendo um profissional de saúde sintomático numa fase de pandemia com diversos surtos a nível nacional e hospitalar, foi decidida a evicção do local de trabalho.

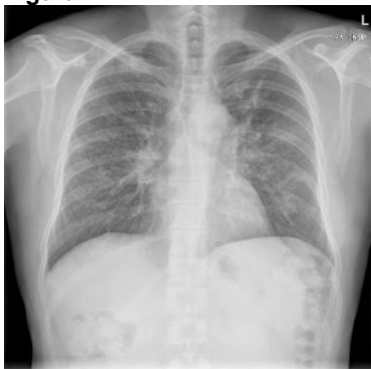
No dia 23/4/2020 recorre ao seu Médico de Família por manutenção das queixas e referência a toracalgia. Negava outros sintomas e estava apirético. Nessa noite recorreu ao Serviço de Urgência por agravamento das queixas. Apresentava um perfil tensional adequado, saturação periférica de O₂ de 96%, auscultação cardíaca sem alterações e auscultação pulmonar com murmúrio vesicular mantido e sem ruídos adventícios. Realizou estudo com radiografia de tórax (ver Figura 1) que mostrou reforço das paredes brônquicas a nível hilar, bilateralmente, bem como discreto reforço intersticial bilateral. Pela alta suspeição de infeção por SARS-CoV-2, realizou novo teste para SARS-CoV-2 em zaragatoa nasofaríngea, que voltou a ser negativo.

Figura 1



Seis dias depois foi observado por médico assistente, a quem relatou alguma melhoria sintomática. Fez novamente estudo complementar com radiografia do tórax (Figura 2), que mantinha o reforço brônquico e perfil analítico com Proteína C reativa em decrescendo (de 3 para 1 mg/dL, valor de referência <1mg/dL) sem outras alterações analíticas.

Figura 2



Pela clínica, estudo complementar e contexto epidemiológico muito sugestivo foi decidido, em articulação com o Serviço de Saúde Ocupacional e Médico Assistente, manter o enfermeiro com incapacidade temporária absoluta (ITA) para o trabalho durante duas semanas.

Findo este período, após ausência prolongada e seguindo orientação interna de realização de teste para SARS-CoV-2 para retoma da atividade profissional, foi realizado novo teste a 13/5/2020, que mais uma vez se mostrou negativo.

A 24/6/2020 foi feita nova reavaliação clínica e analítica, tendo nesta data feito colheita de sangue para deteção de imunoglobulinas (Ig) específicas para SARS-CoV-2. Foram realizadas duas análises de IgG SARS-CoV-2 e uma de IgM SARS-CoV-2. O teste IgM mostrou-se não reativo, enquanto que os dois testes de IgG mostraram reatividade. O teste IgG por quimiluminescência da marca Maglumi tinha um valor de 32,32 (Reactivo se ≥ 1) e o teste da marca Abbott 8,07 (Reativo se $\geq 1,4$).

Perante a reatividade de imunoglobulina foi feito novo teste para SARS-CoV-2 com zaragatoa nasofaríngea que se mostrou negativo.

Até à data o enfermeiro não apresentou novas queixas.

DISCUSSÃO

O contacto com a pandemia por SARS-CoV-2 tem sido um desafio diário que motiva o interesse de estudo e compreensão de uma doença sem precedentes a nível mundial na história do século XXI. Parte deste desafio prende-se com a diversidade de expressão clínica, o incremento acelerado do número de casos, o rápido e crescente volume de informação médica e evolução técnica constante. Estas características tornam o diagnóstico diferencial extremamente difícil^{9,10}.

Do ponto de vista conceptual, o diagnóstico assenta nos sinais e sintomas, contexto epidemiológico e na identificação de ARN viral por RT-PCR^{7,10}. Outros elementos a considerar são alterações analíticas como linfopenia ou aumento de proteína C reativa, que podem sugerir o diagnóstico, mas não o sustentam isoladamente¹¹. Temos ainda a avaliação imagiológica, que chegou a ser considerada como relevante o suficiente para sustentar o diagnóstico num cenário de escassez de testes RT-PCR. De facto, foram encontrados achados radiológicos mais típicos como opacidades em vidro despolido, atingimento difuso, heterogéneo, bilateral. Estes achados radiológicos em conjugação com o quadro clínico têm uma sensibilidade diagnóstica bastante alta¹².

A pesquisa de ARN viral por RT-PCR apresenta limitações. Como já introduzido, a amostra desde logo condiciona o desempenho diagnóstico, sendo maior em locais mais profundos do trato respiratório. Em um estudo, a sensibilidade da RT-PCR em 205 pacientes variou entre 93% para lavagem bronco-alveolar, 72% para expetoração, 63% para esfregaços nasais e apenas 32% para esfregaços de orofaringe^{5,8,13}. Apesar de as amostras mais fiáveis serem do trato respiratório inferior, no caso em estudo só foram colhidas amostras do trato respiratório superior, como é o procedimento habitual com base nas normas internacionais e da Direção Geral da Saúde à data de colheita.

A sensibilidade também pode variar dependendo do estágio da doença, taxas de multiplicação viral e de eliminação viral^{5,8,13}.

Fica então mais que evidente que o estudo de um caso é um processo complexo, cheio de áreas cinzentas e de incertezas relacionadas com o que fazer perante uma situação suspeita do ponto de vista de prevenção primária de doença. É aqui que as medidas de afastamento social e profissional precisam ser bem medidas e ponderadas, pois há uma perturbação importante da dinâmica pessoal e profissional, qualquer que seja a decisão.

No caso em apreço, a dificuldade diagnóstica foi motivada por achados pouco congruentes. Por um lado, existia um quadro clínico compatível e epidemiologicamente sugestivo, apoiado por exames de imagem, enquanto que por outro lado o resultado da pesquisa de ARN viral era negativo.

Teria tido também interesse excluir a presença de outros agentes víricos entre os quais a pesquisa de vírus da gripe sazonal (vírus influenza A, vírus influenza B e vírus sincicial respiratório), mas face ao contexto pandémico, aos constrangimentos na realização de outros testes de diagnóstico e à distância temporal relativamente ao pico de incidência da referida gripe essa pesquisa não foi realizada.

Ainda assim, a decisão que melhor servia os interesses de saúde do profissional, dos colegas de trabalho e dos doentes era a de promover o seu afastamento do local de trabalho. Esta decisão assentou fundamentalmente no estado clínico pessoal que beneficiava com incapacidade temporária para o exercício das suas funções profissionais e no contexto epidemiológico de risco acrescido de exposição de colegas de trabalho e doentes a seu cargo, pois a possibilidade de transmissão de um agente infeccioso respiratório e consequente aparecimento de mais casos de profissionais com sintomatologia respiratória, numa fase de pandemia com elevado número de casos a nível nacional, poderia implicar uma maior disrupção da capacidade de atividade assistencial no Serviço.

Após o período de doença aguda e sintomática, com recurso a pesquisa de imunoglobulinas específicas para SARS-CoV-2, foi encontrada reatividade IgG que levanta uma dicotomia relativamente ao diagnóstico que se prende com a probabilidade de testes de PCR serem negativos repetidamente e a fiabilidade da pesquisa de imunoglobulinas.

A reatividade IgG representa uma resposta imune adequada a uma infeção, mas, no entanto, não nos permite especificar quando essa infeção aconteceu^{8,13-16}.

Os ensaios imunológicos têm taxas de sensibilidade variável ao longo do tempo, em função dos dias decorridos desde o início de sintomas. De uma forma geral a sensibilidade pode variar entre 65,5% (0-6 dias) até 100% (mais de 14 dias) e a especificidade entre 93,0 e 99,8%¹⁷. De facto, diferentes estudos sugerem que a reatividade imunológica confiável e mensurável ocorre nos 7 a 14 dias após o início dos sintomas, sem que haja evidência robusta de quanto tempo essa reatividade se mantém^{16,18-20}. Estes dados podem levantar a questão acerca da data de início de doença, pelo que deve ser colocada a possibilidade de o enfermeiro ter tido COVID-19 numa data diferente à relatada.

Um estudo que usou como amostra doentes com RT-PCR positiva, comparou os resultados ao longo do tempo entre ensaio molecular e ensaio imunológico e verificou que a sensibilidade clínica da RT-PCR tem declínio ao longo do tempo, variando de mais de 90% nos primeiros cinco dias até aos 30% ao 21º dia,

enquanto que no ensaio imunológico a sensibilidade aumentou até atingir os 100% aos 21 dias¹⁹. Tendo em conta estes dados é então admissível que o resultado de RT-PCR no caso em questão pudesse ser negativo mesmo durante a fase sintomática da doença e que a reatividade IgG tenha vindo mais tarde revelar o contacto com o agente viral.

De referir ainda que, apesar de o tempo de exposição de colegas de trabalho e doentes ter sido curto e de estarem a ser cumpridas as medidas de prevenção de infeção, não se podia excluir o risco de contágio destes, o que nunca se chegou a verificar. De salientar o importante papel do Serviço de Saúde Ocupacional na promoção do diagnóstico, no sentido de diminuir ao máximo a possibilidade de exposição de colegas de trabalho e doentes.

CONCLUSÃO

Este caso vem lembrar que o resultado dos testes laboratoriais, por mais sofisticados que sejam, têm de ser sempre confrontados com o contexto clínico e as medidas a adotar devem ir ao encontro do melhor acompanhamento clínico e à necessidade de prudência na gestão desta pandemia.

Partindo deste exemplo percebe-se a necessidade de armas diagnósticas mais sensíveis e específicas. Tendo em conta que o processo diagnóstico da COVID-19 poderá não ter a robustez desejada e que acarreta implicações num cenário de saúde pública complexo, a suspeição clínica fundamentada deve ser o motor essencial para a procura diagnóstica e implementação de medidas profiláticas.

QUESTÕES ÉTICAS E LEGAIS

Os autores não têm questões éticas ou legais a declarar.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Direção-Geral da Saúde. Norma número 015/2020 de 24/07/2020.
- 2-Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças. Rastreio de contactos: gestão da saúde pública de pessoas, incluindo profissionais de saúde, que tiveram contacto com casos de COVID-19 na União Europeia – segunda atualização. 2020.
- 3-WHO, Aylward, B (WHO); Liang W (PRC). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO-China Jt Mission Coronavirus Dis 2019. 2020;2019(February):16-24. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
- 4-Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020;323(18):1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786
- 5-Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. 2020. doi:10.1101/2020.02.11.20021493

- 6-Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369(March):1-8. doi:10.1136/bmj.m1443
- 7-To KKW, Tsang OTY, Leung WS, 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):565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1
- 8-Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ*. 2020;369. doi:10.1136/bmj.m1808
- 9-Wu Y, Chen C, Chan Y. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chinese Med Assoc*. 2020;83(3):217-220. doi:10.1097/JCMA.0000000000000270
- 10-Tostmann A, Bradley J, Bousema T, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(16):2000508. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508
- 11-Velavan T, Meyer C. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020;95:304-307. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.061
- 12-Sverzellati N, Milone F, Balbi M. How imaging should properly be used in COVID-19 outbreak: An Italian experience. *Diagnostic Interv Radiol*. 2020;26(3):204-206. doi:10.5152/dir.2020.30320
- 13-Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *Jama*. 2020;2019:2019-2021. doi:10.1001/jama.2020.8259
- 14-Zainol Rashid Z, Othman S, Abdul Samat M, et al. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):13-21
- 15-Long Q, Liu B, Deng H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020. doi:10.1038/s41591-020-0897-1
- 16-Zhang G, Nie S, Zhang Z, et al. Longitudinal Change of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibodies in Patients with Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020. doi:10.1093/infdis/jiaa229
- 17-Gronvall G, Connel N, Kobokovich A, et al. Developing a National Strategy for Serology (Antibody Testing) in the United States. *Johns Hopkins - Bloom Sch Public Heal*. 2020
- 18-Hou H, Wang T, Zhang B, et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Transl Immunol*. 2020;9(5):1-8. doi:10.1002/cti2.1136
- 19-Miller T, Garcia Beltran W, Bard A, et al. Clinical sensitivity and interpretation of PCR and serological COVID-19 diagnostics for patients presenting to the hospital. *FASEB J*. 2020;34(10):13877-13884. doi:10.1096/fj.202001700RR
- 20-Van Caesele P, Bailey D, Forgie SE, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) serology: Implications for clinical practice, laboratory medicine and public health. *Cmaj*. 2020;192(34):E973-E979. doi:10.1503/cmaj.201588

Data de receção: 2020/10/15

Data de aceitação: 2020/10/26

Data de publicação: 2020/11/21