

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Negativo não significa ausente: Lacunas e desafios no diagnóstico de COVID-19

Negative doesn't mean absent Pitfalls and challenges in COVID-19 diagnosis

/ Filipe Machado¹ / Diana Dias¹/ Tiago Leonor²¹ Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga² Serviço de Medicina Intensiva Polivalente, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga

Correspondência:

Filipe Machado

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga – Hospital de São Sebastião
Rua Dr. Cândido Pinho, N 5, 4520-211 Santa Maria da Feira

Tel.: 256 379 700

Email: filipeismachado@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

????/????/2020

Artigo aceite para publicação em

????/????/2020

/ Resumo

O surto pandémico de infeção por *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), agente etiológico da *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), tem imposto desafios sem precedentes na história médica recente. O seu diagnóstico definitivo depende da deteção de SARS-CoV-2 em amostra biológica do trato respiratório. Atendendo à maior sensibilidade diagnóstica das amostras provenientes do trato respiratório inferior, o recurso a uma amostra única do trato superior para fins diagnósticos pode constituir uma estratégia falível.

Reporta-se o caso de um doente com história epidemiológica, clínica e exames complementares de diagnóstico fortemente sugestivos de COVID-19 que apresentou duas pesquisas negativas de SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório superior. O seu agravamento clínico e a necessidade de suporte ventilatório invasivo motivaram a colheita de uma amostra do trato respiratório inferior que se revelou positiva.

Pretende-se enaltecer que, em cenário clínico suspeito, deverá prevalecer o índice de suspeição clínica como motivador da pesquisa do diagnóstico, principalmente perante uma doença cuja falha de identificação poderá condicionar um cenário de saúde pública devastador.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Diagnóstico

/ Abstract

The pandemic outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causal agent of Coronavirus disease 2019 (COVID-19), has imposed unprecedented challenges in recent medical history. Its definitive diagnosis depends on the detection of SARS-CoV-2 in a biological sample of the respiratory tract. Due to greater diagnostic sensitivity of samples from the lower respiratory tract, the use of single superior tract samples for diagnostic purposes may be a fallible strategy.

We report the case of a patient with epidemiological context, clinical history and complementary exams strongly suggestive of COVID-19 that presented two negative samples from the upper respiratory tract. Clinical worsening and need of invasive ventilatory support motivated the collection of a sample from the inferior respiratory tract that was positive.

The main purpose of this case report is to emphasize that towards a suspected clinical scenario, the clinical reasoning should prevail as the driving force for the investigation of the suspected diagnosis, especially when the non-identification of the disease may condition a devastating public health scenario.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Diagnosis

/ Introdução

O surto pandêmico de pneumonia grave na dependência de infecção por SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) – COVID-19 (*Coronavirus disease 2019 outbreak*) tem representado desafios epidemiológicos, clínicos (diagnósticos, fisiopatológicos e terapêuticos) e logísticos sem precedentes na história médica recente.¹⁻⁵

O diagnóstico de COVID-19, num cenário clínico e epidemiológico adequado, assenta na deteção de SARS-CoV-2, por método de *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), em amostra biológica do trato respiratório superior ou inferior.^{2, 4, 6-9} A sensibilidade diagnóstica é dependente do local do trato respiratório de origem da colheita, sendo maior em amostras mais profundas/inferiores.^{4, 7-9} Assim sendo, a obtenção de amostra única do trato respiratório superior pode constituir uma estratégia diagnóstica falível.^{4, 8, 9}

As implicações de um teste/processo diagnóstico ainda pouco robusto são potencialmente devastadoras na gestão de um cenário de saúde pública de altíssima complexidade.

/ Caso Clínico

Apresenta-se o caso de um indivíduo do sexo masculino, de 74 anos, residente em área epidemiologicamente sensível para infecção por SARS-CoV-2. Sem antecedentes patológicos de relevo e com imunização recente com vacina da gripe sazonal e antipneumocócica.

Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) com síndrome febril aguda filiada ao trato respiratório (coriza, tosse não produtiva e dispneia para esforços de intensidade moderada). Desconhecia contacto com conviventes doentes, negando viagens recentes.

Na admissão ao SU, descrito como consciente e colaborante. Encontrava-se apirético (37,7° C, membrana timpânica) e com perfil cronotrópico e tensional adequados (frequência cardíaca, 88 bpm [pulso radial regular]; pressão arterial, 115/78 mmHg [pressão arterial média, 90 mmHg]). Compromisso ventilatório objetivado numa frequência respiratória próxima do limite superior de normalidade (23 cpm) e uma saturação periférica de oxigénio de 90% sem oxigenoterapia suplementar (razão SpO₂/FiO₂, 428,6). Ao exame objetivo, de relevar a existência de crepitações bibasais na auscultação pulmonar (de maior significância na base pulmonar direita) e de estase periférica ligeira (edema bímaleolar).

A avaliação gasométrica em ar ambiente documentou a presença de hipoxemia (razão PaO₂/FiO₂, 304,8) e, a sustentar um cenário de trabalho respiratório aumentado, alcalose respiratória com alcalémia (PaCO₂, 27 mmHg; pH, 7.54).

Do estudo analítico, a relevar a presença de linfopenia (400x10³ |uL), peptídeo natriurético do tipo B negativo (99 pg/mL) e elevação da desidrogenase do lactado (501 U/L) e da proteína C reativa (PCR) (189.2 mg|L).

A radiografia torácica inicial (Figura 1.) evidenciou um infiltrado reticulado de distribuição difusa e envolvimento pulmonar bilateral.

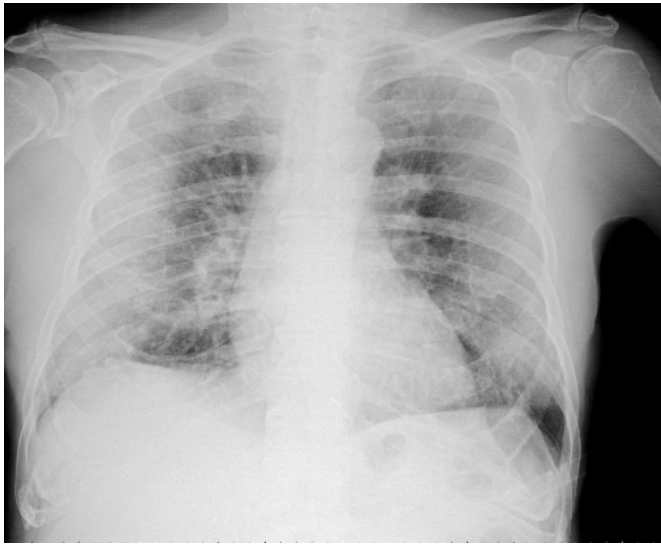


Figura 1 – Radiografia do tórax com infiltrado reticulado difuso.

O cenário clínico, analítico e imagiológico descrito fizeram considerar como hipótese diagnóstica mais provável a pneumonia adquirida na comunidade de etiologia vírica. Efetuada pesquisa de vírus da gripe sazonal (vírus Influenza A, vírus Influenza B e vírus sincicial respiratório), em amostra do trato respiratório superior, que foi negativa. A proveniência geográfica de área de transmissão comunitária ativa de SARS-CoV-2 motivou a testagem em amostra do trato respiratório superior (zangaratoa nasofaríngea), também negativa.

Decidido internamento ao Serviço de Medicina Interna (SMI). Efetuada caracterização imagiológica adicional – tomografia computadorizada (TC) torácica (Figura 2.), que demonstrou áreas em vidro despolido, extensas e difusamente distribuídas, de predomínio periférico, associadas a espessamento dos septos intralobulares (*crazy paving*) – pneumonia intersticial de provável etiologia vírica.

O contexto epidemiológico, clínico, analítico e imagiológico sustentou a decisão de repetir a pesquisa de SARS-CoV-2 em amostra do trato respiratório superior (zangaratoa orofaríngea), novamente negativa.

Em função de deterioração clínica progressiva e grave, veio a ser necessária a progressão a suporte ventilatório mecânico invasivo (VMI) e admissão em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).

O cenário fortemente sugestivo de infecção por SARS-CoV-2 e a gravidade da situação clínica determinaram a repetição do teste em amostra do trato respiratório inferior – aspirado traqueal. Um resultado positivo foi conducente ao início da terapêutica com hidroxicloroquina (400 mg, 2id, 1 dia; seguido de 200 mg, 2 id, 9 dias) e azitromicina (500 mg, id, 5 dias).

O doente permaneceu na UCI durante 4 dias, 3 dos quais sob suporte ventilatório invasivo. A progressiva melhoria clínica culminou com a alta para o domicílio após 26 dias de internamento hospitalar.

/ Discussão

Nunca antes as gerações médicas em exercício contactaram com um desconhecido tão impactante, modificador e desafiador quanto o imposto pela COVID-19.

A diversidade de manifestações clínicas, o processo de refinamento dos testes de diagnóstico de SARS-CoV-2 (efetuado em pleno curso pandémico), a volumetria de suspeitos e de doentes afetados e, sobretudo, a significância do número de doentes graves/críticos representam, ao dia de hoje (passados quase quatro meses de doença), desafios diários, incertezas várias, ajustamento constante e crescimento logístico, clínico e humano.^{1, 2, 4, 7, 10}

A caracterização analítica é normalmente reveladora de um conjunto de alterações (linfopenia, lactato desidrogenase elevada, proteína C reativa elevada e procalcitonina não elevada) que sugerem o diagnóstico, mas não o sustentam, por não lhe serem específicas.^{1, 4}

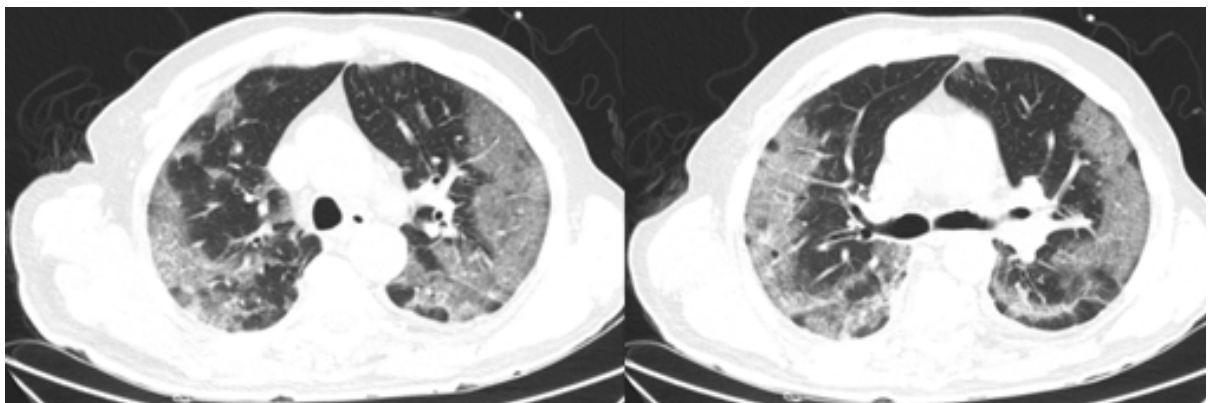


Figura 2 – Tomografia computadorizada do tórax com áreas em vidro despolido extensas e de predomínio periférico, associadas a espessamento dos septos intralobulares (*crazy paving*).

A avaliação imagiológica é mais informativa e orientadora do que a analítica, tendo a dada altura sido utilizada, em cenário de escassez de testes, como suficiente para assunção diagnóstica (opacidades em vidro despolido; atingimento difuso, heterogéneo, bilateral).^{4, 9, 11, 12}

Conceptualmente, o estabelecimento do diagnóstico carece de identificação molecular (RT-PCR) do agente patogénico em amostra respiratória.^{1, 2, 4, 8, 10, 12} O processo em curso, em tempo real, de melhoria contínua da sensibilidade diagnóstica, não permitiu ainda a obtenção de um teste de alto valor preditivo negativo (capaz de excluir, com elevado grau de certeza, a presença de SARS-CoV-2).⁸ Sabe-se que o rendimento diagnóstico é maior aquando da utilização de amostras respiratórias inferiores/ distais *versus* amostras superiores/proximais (as mais comumente obtidas – exsudado orofaríngeo e exsudado nasofaríngeo).^{4, 7-10} Um resultado negativo em amostra superior, em cenário epidemiológico e clínico sugestivo, deverá ser complementado de pesquisa diagnóstica em amostra distal (maior sensibilidade).^{4, 8-10} A amostra ideal corresponde à obtida por lavado broncoalveolar.^{4, 8-10} Contudo, a gravidade da insuficiência respiratória hipoxémica presente em doentes no extremo de gravidade que condiciona admissão em UCI é frequentemente limitadora da realização de broncofibroscopia (desrecrutamento alveolar, dessaturação de O₂).¹³ Assume-se então a utilização de amostra colhida por aspirado traqueal como *proxy* microbiológico das regiões mais distais da árvore respiratória.^{4, 8, 10}

No caso presente, a persistência na valorização de um articulado epidemiológico, clínico, analítico e imagiológico, resultou numa otimização progressiva do processo de diagnóstico utilizado (colheita de amostras em locais de maior rentabilidade [zaragatoa nasofaríngea, zaragatoa orofaríngea, aspirado traqueal]) até à confirmação diagnóstica.

Assumindo a falibilidade do teste de diagnóstico utilizado, tendo presente a rentabilidade diferencial do mesmo em função do local de colheita e não eliminando em momento algum a hipótese de infeção por SARS-CoV-2, o processo de assistência clínica ao doente assentou num suporte progressivo a um percurso evolutivo

de disfunção respiratória. Para além disso, o diagnóstico permitiu não só a instituição de medidas de isolamento do doente, mas também a identificação dos contactos de risco, medidas essenciais no controlo de propagação da infeção.

/ Conclusão

A pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 tem representado um teste de estresse contínuo ao racional clássico de estruturação de cuidados médicos.

Numa análise conceptual e quase vetorial, podem elencar-se três dinâmicas de intervenção e evolução: a gestão epidemiológica do cenário; o desenho do racional clínico de avaliação e manejo (diagnóstico, estratificação de gravidade e predição de agravamento e estratégia terapêutica); a adaptação logística necessária a uma resposta adequada a uma volumetria de doentes e doença sobreposta ao normal funcionamento do processo de assistência médica às populações.

Importará relevar que o confronto com esta massa de doença e doentes não fez perigar o conceito de arte médica, antes o enriqueceu.

Num processo evolutivo contínuo, sob uma realidade profundamente desconhecida (porque muito nova e desafiadora), as implicações de um teste/processo diagnóstico pouco robusto são potencialmente devastadoras na gestão de um cenário de saúde pública de altíssima complexidade.

Portanto, em cenário clínico suspeito, deverá prevalecer o índice de suspeição clínica como aferidor e motivador de diagnóstico (sobrepondo-se a um resultado molecular negativo). Adicionalmente, deverão ser discutidas estratégias para otimização do processo diagnóstico a aplicar, pelo menos, aos doentes de maior gravidade e/ou que careçam de internamento hospitalar (pelo facto de representarem um impacto logístico idealmente distinto [gestão alocacional de suspeitos]). A colheita de amostras síncronas e/ou de amostras de origem mais profunda/ distal constituem soluções possíveis.

/ Referencias

- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
- Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
- Peters AW, Chawla KS, Turnbull ZA. Transforming ORs into ICUs. *N Engl J Med*. 2020;382(19):e52-e.
- Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):506-17.
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2302-15.
- Marty FM, Chen K, Verrill KA. How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen. *N Engl J Med*. 2020;382(22):e76.
- 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.
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-87.
- Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv*. 2020:2020.02.11.20021493.
- Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the

state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):747-56.

11. 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.

12. Sverzellati N, Milone F, Balbi M. How imaging should properly be used in COVID-19 outbreak: an Italian experience. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26(3):204-6.

13. Kamel T, Helms J, Janssen-Langenstein R, Kouatchet A, Guillon A, Bourenne J, et al. Benefit-to-risk balance of bronchoalveolar lavage in the critically ill. A prospective, multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):463-74.