

TIPOS DE EXAMES PARA DIAGNÓSTICO DO COVID-19

Data de aceite: 01/09/2023

Lethícia Mendes Silva e Santos

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

Andréa Kelly da Silva Maldonado

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

Elcio Moreira Alves

Docente do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

Vanessa Pereira Tolentino

Docente do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

A doença sindêmica do coronavírus de 2019, também nomeada como COVID-19 ou coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), surgiu na província de Hubei, cidade de Wuhan, na China em dezembro de 2019 e, poucos meses depois, em abril de 2020, já havia sido confirmado o diagnóstico dessa doença em mais de 2 milhões de pessoas (CEE-FIOCRUZ, 2020; CORREIA *et al.*,

2021; AHMAD; RATHORE, 2020).

O agente responsável por essa pandemia é um vírus envelopado e composto por uma fita simples de RNA de sentido positivo, da ordem *Nidovirales*, pertencente à família *Coronaviridae*. O coronavírus contém quatro proteínas estruturais em sua superfície: proteínas das espículas (S), proteínas do envelope (E), proteínas de membrana (M) e a fosfoproteína nucleocapsídica (N). As proteínas não estruturais transcritas incluem: orf1ab, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF10 e ORF8 (LEMONS, 2020). Atualmente são conhecidos sete sub tipos desse vírus que podem infectar seres humanos, são eles: alfa coronavírus HCoV-229E e alfa coronavírus HCoV-NL63, beta coronavírus HCoV-OC43 e beta coronavírus HCoV-HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2, sendo este último, um novo coronavírus pertencente a linhagem B2 beta coronavírus (MACEDO *et al.*, 2020).

As formas de transmissão de tal doença se dão através de gotícula, contato ou aerossol, sendo a primeira o principal

meio de propagação. Essa transmissão ocorre quando as gotículas entram em contato com as mucosas orais, nasais ou conjuntivais na ocasião em que o indivíduo infectado tosse ou espirra, por exemplo (DIAS, 2020). Além disso, estudos detectaram a presença do vírus em fezes humanas, o que sugere contaminação fecal-oral (MENEZES; LIMA; MARTINELLO, 2020). Nesse sentido, existem 4 possíveis fontes de transmissão que são: transmissão por pessoas sintomáticas, transmissão pré-sintomas, transmissão por assintomáticos e transmissão através de superfícies contaminadas (DIAS, 2020).

O período de incubação é de até 14 dias, com média de 4-5 dias. Posteriormente a introdução do vírus na célula, ocorre uma complexa cascata de reações intracelulares na qual o vírus replica seu material genético e assegura a continuação do processo infeccioso. Nesse sentido, a COVID-19 apresenta um diverso espectro de manifestações, desde estados assintomáticos até quadros críticos de insuficiência respiratória. Os sinais e sintomas mais comuns da doença são: febre, tosse, redução do olfato e do paladar, sintomas respiratórios superiores, dispneia e fadiga e os menos comuns são: mialgia, cefaleia, sintomas gastrointestinais, diarreia, náuseas, vômitos, odinofagia, rinorreia, congestão nasal e confusão mental.

No contexto da pandemia, percebe-se uma expressiva dedicação e preocupação em obter métodos diagnósticos confiáveis, rápidos e precisos a fim de realizar a condução apropriada dos pacientes, de prevenir e de controlar a disseminação da doença e assim proteger os profissionais de saúde e a comunidade. Nesse sentido, usando somente exames de imagem e a clínica não foi possível confirmar ou excluir o diagnóstico de COVID-19 de modo específico, mesmo na circunstância clínico-epidemiológica em que há a suspeita de infecção pelo coronavírus. Assim, constatou-se a imprescindibilidade da realização de exames laboratoriais confirmatórios, em razão das manifestações clínicas tão distintas e dos sintomas inespecíficos (CORREIA *et al.*, 2021).

Assim, esse capítulo visa esclarecer ao leitor sobre uma análise geral a respeito dos principais tipos de exames laboratoriais existentes, observando as características de cada um a respeito de como funciona a técnica, a sensibilidade, a especificidade, o melhor período para realização, além mencionar sobre os exames de imagem e o exame físico do paciente.

EXAMES MOLECULARES

Os exames moleculares são fundamentados em genoma viral SARS-CoV-2. É feito uma amplificação para que seja possível atingir uma concentração adequada para detectar esse material nos métodos empregados (FIGUEIREDO; PAULA, 2022).

O diagnóstico laboratorial do COVID-19 por biologia molecular é feito por meio da transcrição reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase, do inglês *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), sendo usado o RT-PCR (com

amplificação em tempo real) para diagnóstico confirmatório da doença, considerado padrão ouro da COVID-19 (ZHANG *et al.*, 2020).

A metodologia baseada na reação em cadeia da polimerase, com transcrição reversa e reação de amplificação em tempo real (RT-PCR em tempo real ou RT-qPCR) é a que melhor se aplica para a detecção do vírus SARS-CoV-2. Com essa técnica, é possível a identificação do RNA viral e os genes considerados para essa determinação incluem: N, E, S e M e RdRP e o protocolo internacional desenvolvido pelo Instituto Charité/Berlim e recomendado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) têm sido empregados pela maioria dos países (AMANAT *et al.*, 2020).

Para a realização do RT-PCR, é necessário a replicação do material genético do SARS-CoV-2, no qual se trata de um vírus RNA, e para sua identificação é necessário gerar uma fita de DNA complementar (cDNA), que é obtido pela ação da enzima transcriptase reversa. Após a transcrição reversa, são inseridos dois *primers* que promovem a amplificação de dois alvos genéticos e, com uma sonda complementar, é possível observar o conteúdo molecular correspondente ao do agente infeccioso alvo (VIEIRA *et al.*, 2020).

Ademais, existe o fato deste teste ser de uma metodologia com valor superior e mais trabalhosa em relação a realização dos testes que são manuais, assim acabam por ocorrer o acúmulo de exames pendentes em laboratórios da rede pública e da rede privada, tendo os laboratórios centrais (LACENs) como referência na realização desses testes moleculares na rede pública no Brasil (LI, Y.; XIA, L. 2020).

O RT-PCR é um exame com alta especificidade e sensibilidade, entretanto sua sensibilidade pode variar de acordo com algumas variáveis pré-analíticas como: fase da infecção e carga viral nas secreções e excreções, podendo destacar que amostras do trato superior devem ser coletadas de preferência a partir do terceiro dia e até o décimo dia de infecção; a região de coleta com materiais do trato respiratório inferior, como escarro e lavado broncoalveolar, tem maior positividade para os testes moleculares em relação a materiais biológicos do trato superior, coletados com swab de naso e orofaringe (AMANAT *et al.*, 2020). Somado a isso, a técnica de coleta, transporte e armazenamento da amostra até a sua análise, são de suma importância para evitar a degradação do RNA contido no espécime.

O RT-PCR pode ser utilizado no diagnóstico da COVID-19 nas fases assintomática, pré-sintomática e sintomática, pois detecta diretamente a presença de componentes específicos do genoma do vírus, nos 12 primeiros dias desde o início dos sintomas. Esse exame é referência no diagnóstico para a COVID-19 por ser muito específico, mas o teste pode ser repetido após alguns dias quando há resultado negativo e ainda há a suspeita para a patologia, por causa de fatores que atrapalham a sensibilidade. É possível também a detecção do vírus em sangue, saliva, urina e fezes, entretanto essas amostras, por enquanto, não são usadas normalmente em RT-PCR, nem seu preparo está adaptado para esse método de diagnóstico (VIEIRA *et al.*, 2020).

Por fim, também existem testes rápidos moleculares, no qual esses testes realizam detecção qualitativa *in vitro* de ácido nucleico do SARS-CoV-2, por PCR em tempo real, automatizado, tendo como alvos os genes E e N2, em amostras de swab nasofaríngeo e aspirado ou lavado nasal de indivíduos suspeitos da COVID-19.

EXAMES IMUNOLÓGICOS

Devido a necessidade de realizar testes em massa nas populações, diversas organizações produtoras de reagentes diagnósticos desenvolveram testes relacionados à pesquisa e à detecção de anticorpos e antígenos do coronavírus. Nesse sentido, tais vírus são agentes infecciosos imunogênicos que geram respostas na imunidade humoral e celular do indivíduo hospedeiro (VIEIRA *et al.*, 2020). Assim, os testes sorológicos detectam a presença de anticorpos, sendo eles: imunoglobulina A (IgA), IgM e IgG, que são proteínas específicas produzidas após o contato do antígeno (RNA do vírus) com o organismo, ocasionando uma resposta imunológica a esse estímulo. As amostras coletadas para sorologia são: sangue, plasma ou soro e os anticorpos começam a ser produzidos no 7º dia da infecção, portanto, esse tipo de teste deve ser realizado a partir do 8º dia pois é necessário esperar o tempo de produção dessas imunoglobulinas pelo sistema imunológico e ter uma quantidade suficiente para detecção (CARVALHO *et al.*, 2021).

Os métodos de análise utilizados atualmente nos testes sorológicos no Brasil são: quimioluminescência, *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) (para detecção de IgA) e eletroquimioluminescência. O mais utilizado é a quimioluminescência pois tem a vantagem do resultado isolado para IgM e IgG. A desvantagem desse tipo de análise é que apresenta especificidade menor que o RT-PCR e sensibilidade de 91% para IgG e 68% para IgM, além de não ser útil na fase aguda da doença (ZHANG, 2020).

Em alguns lugares do mundo os testes realizados em laboratórios, como o RT-PCR, não são uma alternativa viável. Então algumas pesquisas foram iniciadas para o desenvolvimento de um tipo de teste que fosse mais rentável e de maior rapidez para a realização e leitura do resultado, esses são os testes rápidos para detecção de antígenos. Diferente do teste sorológico, o teste de detecção rápida (TDR) de antígeno vai detectar a presença das proteínas específicas do SARS-CoV-2 produzidas pelo RNAm que é responsável pela replicação do vírus no organismo (WU, Z.; MCGOOGAN, J. M., 2020).

A maioria desses testes utilizam o método de imunodeteção de fluxo lateral para identificação de IgM e IgG, ou para detecção de antígeno, que é comum em testes de HIV, malária e gripe. Dessa forma, se houver a reação antígeno e anticorpo vai acontecer uma sinalização através da cor. Os testes rápidos são indicados para realização a partir do 3º dia dos sintomas para detecção de antígeno, ou a partir do 10º dia após o início dos sintomas para detecção dos anticorpos. A amostra coletada para análise são secreções respiratórias (esfregaço nasal ou nasofaríngeo) e os resultados são lidos geralmente de 15

a 30 minutos a depender do fabricante e são de fácil realização.

Apesar de ser uma técnica rápida, esse teste apresenta alto risco de resultado falso negativo. Também possui risco para resultado falso positivo, visto que pode haver reação cruzada por outras infecções ou uso de vacinas. Por essa razão, esse tipo de teste deve ser utilizado para triagem ou complemento de diagnóstico, levando em consideração que um resultado falso negativo pode induzir o paciente contaminado a abandonar o isolamento tornando-o vetor para a propagação do vírus e infectando mais pessoas (VIEIRA *et al.*, 2020).

Ademais, também chamado de “testes laboratoriais remotos” (TLR) ou *Point Of Care Testing* (POCT) no inglês, são testes realizados pela técnica de imunocromatografia, no qual é feita a pesquisa de anticorpos em soro, sangue total ou plasma. São usados métodos manuais, tendo a vantagem de serem realizados rapidamente e para isso são usados cassetes, isto é, dispositivos individuais que fornecem resultados que variam de 10 a 30 minutos, dependendo do fabricante. Algumas deficiências de desempenho desses testes podem ocorrer e são de responsabilidade dos fabricantes.

Há também a disponibilidade de testes rápidos para pesquisa de antígeno viral, em que são usados materiais biológicos colhidos nas narinas e garganta e possuem menor efetividade em relação aos exames moleculares. As diferenças quanto ao desempenho dos testes rápidos existentes ocorrem decorrentes a vários aspectos técnicos, como: os tipos de processos de purificação dos antígenos virais do coronavírus, em que não pode ocorrer a perda de seu formato tridimensional para o adequado reconhecimento pelos anticorpos mantendo assim a qualidade dos antígenos; grau ideal de sensibilização de superfícies; transporte; qualidade dos reagentes; estocagem e outros aspectos (AMANAT *et al.*, 2020).

A OMS recomenda o uso dos testes rápidos para COVID-19 apenas para fins epidemiológicos e não para fins de diagnóstico. Esses testes podem auxiliar no diagnóstico em situações em que o exame RT-PCR não é reativo mas continua a suspeita de infecção por SARS-CoV-2.

Os testes rápidos tem uso limitado pela janela imunológica, que é o período em que o corpo ainda está preparando uma resposta imune, sendo a recomendação que se espere um período mínimo de 7 dias para a realização destes testes rápidos em soro, sangue total ou plasma. Exames como radiografia de tórax e tomografia computadorizada podem ser usados para auxiliar no diagnóstico, podendo mostrar opacidade assimétrica de vidro fosco periférico, sem a presença de derrame pleural (AMANAT *et al.*, 2020).

A anticorpo gênese (produção de anticorpos), que acontece em resposta a um estímulo antigênico, ocorre como uma resposta individual, assim, a quantidade de anticorpos produzidos é variável e ocorrem diferentes momentos de detecção destes anticorpos, no caso das infecções por SARS-CoV-2. A maioria das literaturas afirmam que esta produção leva por volta de sete a oito dias e então eles são detectáveis pelos testes rápidos, devido à janela imunológica, mas isso é variável e pode levar um maior ou menor período de tempo,

dependendo de cada paciente (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Até o presente momento, não é possível afirmar se os anticorpos formados constituem uma defesa efetiva contra uma possível reinfecção, dependendo do tempo de exposição do paciente ao antígeno do novo coronavírus, ou seja, qual a duração da imunidade em caso positivo. Portanto o papel dos testes rápidos sorológicos ainda são estudados quanto a sua eficácia para o diagnóstico individual em relação ao tempo em que o paciente foi exposto ao COVID-19. Além disso, o resultado não reativo não afasta a possibilidade de infecção por SARS-CoV-2, podendo ser realizados outros testes sorológicos e moleculares para confirmação do diagnóstico (COVID, 2020).

Diagnóstico laboratorial por sorologia, o ELISA, é o principal teste sorológico utilizado para a detecção de anticorpos para a COVID-19. Nessa técnica, podem ser detectados anticorpos das classes IgA, IgM e IgG contra o SARS-CoV-2 e a detecção do anticorpo da classe IgA parece ser mais sensível que a do IgM em casos de pacientes com COVID-19, com 92.7% e 85.4% de positividade, respectivamente. A partir do quinto dia é possível detectar estes anticorpos na fase aguda da doença, onde podem ocorrer sinais e sintomas no paciente infectado pelo SARS-CoV-2, porém, pode haver positividade cruzada pela infecção por outros vírus ou por vacinação contra a influenza. O anticorpo IgG pode ser detectado com 10-18 dias de sintomas e tem uma positividade de 67-78%. O teste rápido (Imunocromatográfico) é também capaz de detectar anticorpos das classes IgM e IgG, apresentando sensibilidade de 87% e especificidade de 91% (COVID, 2020). Há outro teste rápido, o VivaDiagTM COVID-19 IgM/IgG Rapid Test lateral flow (LFIA), utilizado na Itália, no qual não apresentou reação cruzada com outros coronavírus mas apresentou sensibilidade menor que 20% quando testado em pacientes com PCR positivo. (CARVALHO *et al.*, 2021).

Outros testes sorológicos com metodologias convencionais, como quimio ou eletroluminescência podem ser utilizados, no entanto estes são empregados de acordo com sua aplicabilidade clínica e espaço de tempo, em que há maior sensibilidade. Nessa circunstância, o valor preditivo positivo é alto quanto aos testes sorológicos, entretanto devido ao valor preditivo negativo baixo na fase aguda de doença, que está compreendida de modo geral nos primeiros 7 dias de sintomas, esses testes não podem ser utilizados como método de exclusão da patologia em pacientes que apresentam sinais e sintomas. Tais testes podem ser usados para ajudar no diagnóstico tardio da doença em pessoas que tiveram quadro clínico respiratório agravado sem que o agente etiológico tenha sido confirmado, com a presença do IgG positivo como confirmação (MACEDO *et al.*, 2020).

EXAMES DE IMAGEM

É importante ressaltar que para se obter um diagnóstico para a COVID-19, é necessário estar pautado na investigação clínico-epidemiológica juntamente com os

exames RT-PCR e sorologia validados. Além disso, exames de imagem podem auxiliar nesse diagnóstico, porém é preciso que seja feita uma associação com as informações clínicas e laboratoriais.

Nesse cenário, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax é um exame complementar que pode auxiliar o profissional a diagnosticar um caso de COVID-19, salientando que não deve ser efetuada para o rastreamento dessa doença.

Sobre os achados da TCAR, serão mais constantes durante as fases intermediária e tardia da doença e são recomendados para pacientes hospitalizados, sintomáticos, que apresentam grau moderado ou grave da COVID-19 e suspeita de complicações no aparelho respiratório (DIAS, 2020).

Para o Colégio Brasileiro de Radiologia, sugere-se que os relatórios do exames de imagem sejam devidamente especificados e concluídos se os achados são sugestivos de processo de infecção ou não. Assim, na conclusão, é indicado que apresente algumas das opções abaixo:

- Achados sugestivos de processo infeccioso de etiologia viral;
- Achados indeterminados para processo infeccioso de etiologia viral;
- Achados não habituais em processo infeccioso de etiologia viral.

EXAME FÍSICO

Em pacientes que apresentam sintomas gripais, disfunção quimiossensorial do olfato e do paladar pode ser sugestivo de COVID-19. Além disso, muitos indivíduos apresentam dificuldade para respirar associado a queda dos níveis de oxigenação, desenvolvendo assim a síndrome respiratória aguda grave (SRAG).

Além disso, o coronavírus pode danificar alguns órgãos do sistema como: fígado, causando alterações hepáticas; rins com insuficiência renal; intestinos causando vômitos, diarreias e dores abdominais; sistema nervoso central com dores de cabeça, acidentes vasculares e alterações cognitivas; olhos podendo causar conjuntivite e coração ocasionando arritmias, infarto e outros problemas cardíacos (VIEIRA *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A sindemia do COVID-19 causou um impacto profundo na vida dos indivíduos, consequentemente métodos diagnósticos urgiram serem desenvolvidos para controlar a disseminação dessa doença. Desse modo, exames diagnósticos são uma ferramenta essencial para detectar o agente causador, direcionar o tratamento, informar sobre o estado de saúde de uma pessoa e evitar a propagação da doença. Assim, conclui-se que as principais finalidades de combate à infecção do coronavírus são diminuir a morbidade e a mortalidade, reduzir a transmissão da doença e preservar a vida dos profissionais da

saúde e da comunidade.

Existem vários tipos de exames disponíveis para complementar e diagnosticar a SARS-CoV-2, cada um com sua particularidade, sendo os exames laboratoriais fundamentais para detectar a presença de anticorpos, os exames de imagem, para identificar alterações no tamanho e na fisiologia dos pulmões e os exames clínicos, para avaliar sintomas e identificar possíveis casos e danos ocasionados pela doença. Por isso, é importante realizar todos os exames necessários para obter um diagnóstico confirmatório e preciso e, assim, prevenir a disseminação e os agravos dessa doença.

REFERÊNCIAS

AHMAD, Imran; RATHORE, Farooq Azam. Manifestações neurológicas e complicações da COVID-19: Uma revisão da Literatura. In: Journal of Clinical Neuroscience. p. 8-12, 2020.

ALMEIDA, A. C *et al.* **Monitoramento da Covid-19 e geração de alertas de aumento da taxa de transmissão da COVID.** In: Relatório Força-Tarefa de Modelagem da Covid-19, 2020.

AMANAT, F. *et al.* **A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans.** medRxiv, p. 2020.2003.2017.20037713, 2020.

CARVALHO, A. P. C. *et al.* **Novo coronavírus (COVID-19).** Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Infectologia (2019-2021).

CEE-FIOCRUZ. **Covid-19 não é pandemia, mas sindemia: o que essa perspectiva científica muda no tratamento.** In: Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz Antonio Ivo de Carvalho. Fiocruz, 2020. Disponível em <<https://cee.fiocruz.br/?q=node/1264#:~:text=Covid%2D19-,%27Covid%2D19%20n%C3%A3o%20%C3%A9%20pandemia%2C%20mas%20sindemia'%3A,perspectiva%20cient%C3%ADfica%20muda%20no%20tratamento&text=Publicado%20na%20BBC.,a%20diminui%C3%A7%C3%A3o%20dos%20casos%20locais>>. Acesso em: 27 abr. 2023.

CORREIA, Vinicius M.; OLIVEIRA, Lucas Lentini Herling de; OLIVEIRA, Vinicius Zofoli de; *et al.* **Manual de condutas na COVID-19.** Editora Manole, 2021. E-book. ISBN 9786555765113. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555765113/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

COVID. **Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU).** 2020.

DIAS, Viviane Maria de Carvalho Hessel *et al.* **Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19.** In: Journal of Infection Control. Ano IX. v. 9. n. 2, 2020.

FIGUEIREDO, Sônia Aparecida; PAULA, Fernanda Borges de Araújo. **Diagnóstico da COVID-19 em laboratórios de análises clínicas.** In: Research, Society and Development, v. 11, n. 1, 2022.

LEMOS, Alberto dos Santos de. **Covid-19: guia prático de infectologia.** Editora Manole, 2020. E-book. ISBN 9786555760880. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555760880/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

LI, Y.; XIA, L. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management.** American Journal of Roentgenology, p. 1-7, 2020.

LIU, W. *et al.* **Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV.** *Chembiochem*, 2020.

MACEDO, Y.; ORNELLAS, J.; DO BOMFIM, H. **COVID-19 NO BRASIL: o que se espera para população subalternizada?**. In: *Revista Encantar-Educação, Cultura e Sociedade*, v. 2, p. 01-10, 2020.

MENEZES, Maria Elizabeth; LIMA, Lenilza Mattos; MARTINELLO, Flávia. **Diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR).** In: *A Tempestade do Coronavírus. Revista RBAC*, v. 52, n. 2, p. 122-30, 2020.

VIEIRA, Luisane Maria Falci; EMERY, Eduardo; ANDRIOLO, Adagmar. **COVID-19.** In: *Diagnóstico Laboratorial para Clínicos*. 2020.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. **Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** *Jama*, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

ZHANG, W. *et al.* **Molecular and serological investigation of COVID-19 infected patients: implication of multiple shedding routes.** In: *Emerging microbes & infections*. v. 9, n. 1, p. 386- 389, 2020.