

Motivando clientes para um futuro moldado pelo crescimento

Um livro branco de Frost & Sullivan

Diagnóstico de SARS-CoV-2

*Impulsionar a testagem
“point-of-care” numa estratégia
de próximo passo*

Por: Atiya Hasan, MD, MBA, Consultor e Sudeep Basu,
Ph.D., Coordenador de Prática, Innovation Services

Em parceria com Cepheid



Conteúdo

- 3** Histórico de COVID-19
- 4** Testes de diagnóstico para SARS-CoV-2
- 5** Escolher um diagnóstico de SARS-CoV-2 eficaz
- 7** Diagnóstico POC para o futuro
- 9** Conclusão
- 10** Notas finais

Histórico de COVID-19

A COVID-19 causada pelo vírus de RNA SARS-CoV-2 surgiu em 2019 e levou apenas alguns meses a atingir todos os países do mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) (“World Health Organization”) declarou uma pandemia global a 11 de março de 2020. Passados mais de 15 meses, a prestação de cuidados de saúde permanece um profundo desafio. Estão a emergir múltiplas variantes do coronavírus. Atualmente, quatro variantes do vírus—Alfa, Beta, Gama e Delta—foram designadas como Variantes de Preocupação pela OMS e estão a ser monitorizadas de perto.¹ O Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) relata que a variante Delta altamente contagiosa é agora a variante dominante nos EUA.² Foram identificadas mais quatro variantes—Eta, Iota, Kappa e Lambda—com características de transmissão elevada na comunidade e foram classificadas como Variantes de Interesse pela OMS. O crescente número de casos de infeção por estas variantes aponta para um risco emergente para a saúde pública mundial. Isto realça a importância crítica de uma testagem com precisão e rápida nos EUA, bem como na comunidade global.

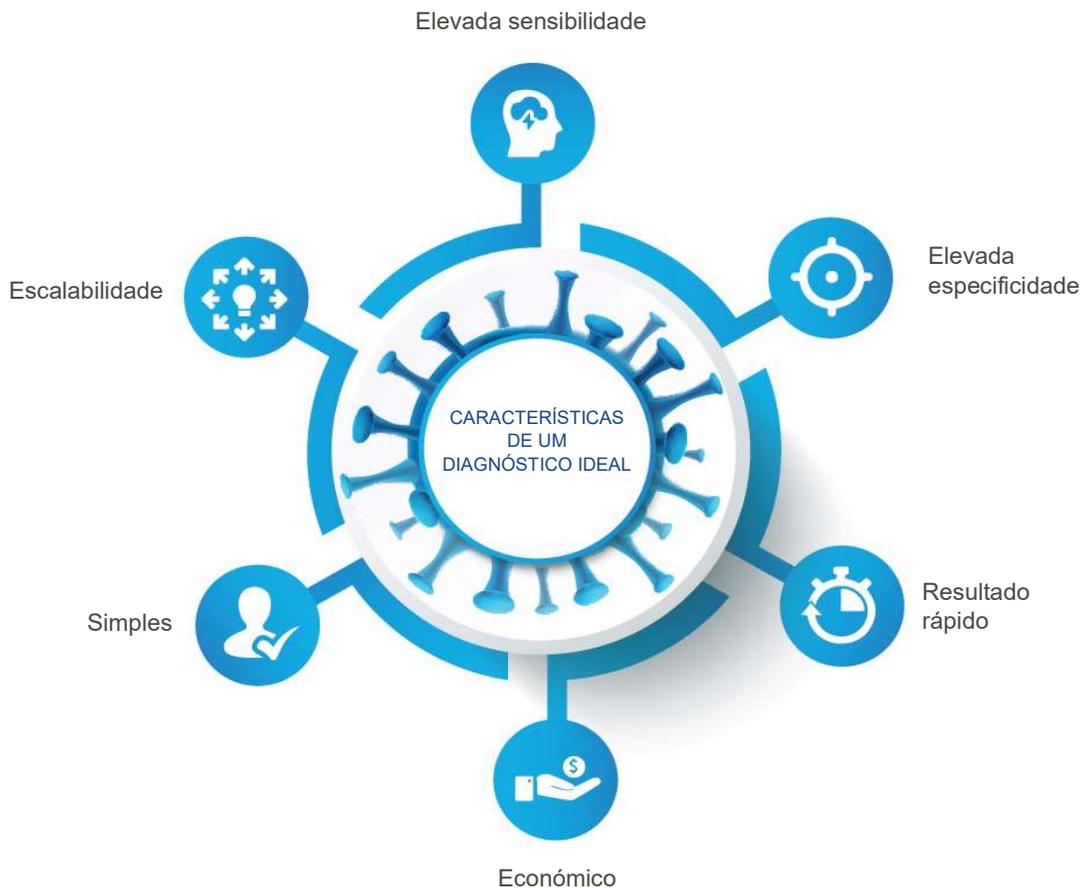
No território desconhecido, antes de existirem vacinas ou agentes terapêuticos antivirais, a limitação da disseminação do vírus era o objetivo principal. Atrasos no diagnóstico e tratamento resultaram em internamentos hospitalares mais longos (50% dos doentes hospitalizados desenvolveram dispneia no período de uma semana após a infeção e os casos mais graves progrediram para síndrome de dificuldade respiratória na ausência de tratamento atempado³) e quarentena desnecessária de pessoas que se verificou no final não terem o vírus. Os testes de diagnóstico demonstraram rapidamente o seu valor na luta inicial e nas subsequentes vagas, permitindo medidas de quarentena eficazes, o rastreamento de contactos e a gestão clínica.

Mesmo tendo vacinas para a COVID-19 já disponíveis, menos de metade da população dos EUA (e apenas cerca de 13% mundialmente) está totalmente vacinada.⁴ Fatores desconhecidos, tais como a duração da imunidade e a eficácia das vacinas nas variantes, significam que os testes de diagnóstico vão permanecer na linha da frente da batalha da COVID-19 durante algum tempo. Torna-se imperativo equipar os gabinetes médicos, as clínicas e os serviços de urgência com o teste de diagnóstico adequado.

Um teste de diagnóstico apresenta idealmente uma elevada sensibilidade e especificidade, facilidade de uso, um tempo de resposta rápido e escalabilidade, tal como mostra a Figura 1. Um resultado rápido e com precisão permite ao médico tomar prontamente as decisões de tratamento adequadas. Testes que possam ser facilmente executados em locais próximos dos doentes permitem uma deteção precoce da doença, resultando em cuidados mais rápidos e com menores custos associados. Testes com maior precisão ajudam também a reduzir os custos e recursos adicionais envolvidos em testes de repetição e confirmação, internamentos hospitalares mais longos devido a atraso no diagnóstico, e quarentena desnecessária de indivíduos.



Figura 1: Atributos do critério de referência de um diagnóstico de Covid-19



Testes de diagnóstico para SARS-CoV-2

O Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA recomenda atualmente um teste de diagnóstico para qualquer pessoa com sintomas de COVID-19, antecedentes de contacto próximo com doentes positivos para COVID-19, ou exposição a um ambiente de elevado risco. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) e ensaios imunoenzimáticos (EIA) são os mais comuns.

- Os **NAAT** detetam a presença de sequências de RNA (o material genético do vírus SARS-CoV-2) numa amostra de exsudado nasal ou nasofaríngeo. O teste de transcrição reversa/reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) envolve a extração e purificação de RNA, e ciclos térmicos precisos para amplificação. A amplificação isotérmica é uma tecnologia alternativa de NAAT que usa temperatura constante para o processo de amplificação.
- Os **EIA** são testes rápidos que detetam a presença do antígeno viral numa amostra usando um anticorpo ligado a uma enzima para converter um substrato num produto final fluorescente ou colorido. Os testes rápidos de antígeno detetam a presença de proteínas virais em amostras de exsudado nasal ou nasofaríngeo. Os testes rápidos de anticorpo, por outro lado, detetam a resposta do hospedeiro ao vírus (IgG ou IgM) mas os testes de anticorpo não são usados para diagnóstico.

Escolher um diagnóstico de SARS-CoV-2 eficaz

Devido à sua rapidez e precisão, os NAAT são recomendados para identificar infecção por SARS-CoV-2, e são considerados testes confirmatórios pelo CDC dos EUA. O critério de referência é o teste RT-PCR, mas a sua complexidade significou historicamente que apenas técnicos altamente formados podiam executá-lo num laboratório certificado sob Adendas a regulamentos de Melhoria de Laboratórios Clínicos de 1988 (CLIA) para manipular sistemas de teste de complexidade moderada a elevada. A centralização da testagem resultou em tempos de resposta de vários dias, o que atrasou os esforços de contenção e desencorajou as pessoas a se dirigirem aos centros de testagem com medo da quarentena ou simplesmente com a ansiedade geral da espera dos resultados dos testes frequentemente atrasados.

Por estas e por outras razões, o diagnóstico “point of care” (POC) tornou-se a modalidade de escolha. Os benefícios de rápidas decisões clínicas, rastreamento de contactos eficaz, e quarentena imediata de doentes apenas quando realmente necessário, encorajaram a testagem na população geral.

Os testes rápidos de antígeno são portáteis e têm um tempo de resposta de apenas 15 a 30 minutos, mas são menos precisos que os NAAT, tal como mostrado na Figura 2. O antígeno de SARS-CoV-2 pode desaparecer naturalmente do corpo cinco a sete dias após o início dos sintomas e apresentar-se como um falso negativo. O elevado risco de falsos negativos é uma grande desvantagem dos testes de antígeno. Como os anticorpos para SARS-CoV-2 permanecem no sangue durante alguns meses após a infecção, os testes serológicos não podem detetar a infecção atual. Em contraste, os NAAT envolvem a amplificação do material genético do vírus, e podem portanto detetar infecção mesmo quando o número de cópias virais é baixo. Isto reduz os falsos negativos e torna estes testes adequados para deteção precoce. A utilização de primers desenhados de forma adequada previne a reação cruzada e a amplificação de outros tipos de RNA viral. Existe redundância de alvos no sistema, logo a sensibilidade e especificidade são muito altas.

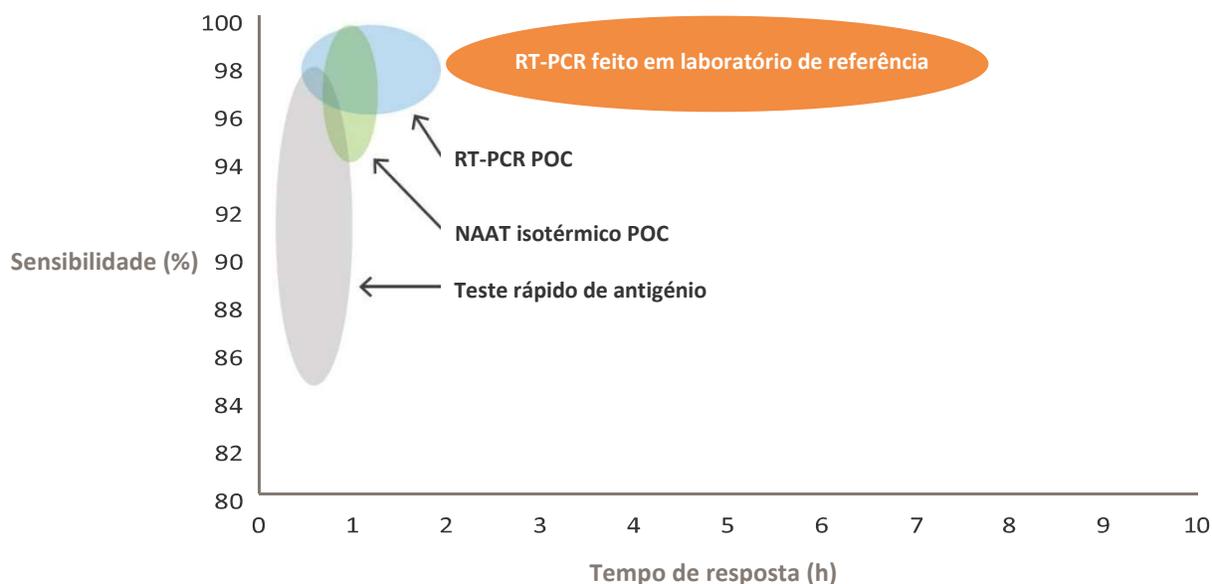
Figura 2: Comparação entre NAAT e ensaio imunoenzimático

 Teste de amplificação de ácidos nucleicos Diagnóstico precoce e preciso		 Ensaio imunoenzimático Diagnóstico rápido e sujeito a erros
Maior sensibilidade e especificidade	 	Elevado risco de falsos negativos
Limite de deteção baixo	 	Limite de deteção moderado
Reatividade cruzada baixa/ausente	 	Problemas de reatividade cruzada
Raramente usado para doentes assintomáticos	 	Teste de baixo custo para doentes assintomáticos

Consequentemente, o CDC exige que se siga um complicado algoritmo após um teste de antígeno; na prática, este é frequentemente seguido por um NAAT para confirmação.⁵ Os testes rápidos de antígeno usados para triagem preliminar de uma população em “point of care” são cerca de 100 vezes menos sensíveis que os testes de RT-PCR.⁵ Quando os resultados rápidos de antígeno contradizem os sintomas e os antecedentes de exposição, o doente é novamente chamado para um novo teste ou um NAAT de confirmação, acrescentando carga ao doente, ao médico e ao laboratório (nalguns casos as políticas de reembolso podem não permitir o pagamento de todos estes testes). Portanto, a precisão desempenha um papel principal na utilidade de um teste POC.

Os NAAT da amostra à resposta com uma elevada precisão inerente, facilidade de uso e desenho para cenários POC serão extremamente valiosos para a gestão eficaz da COVID-19 no futuro. A Figura 3 representa a sensibilidade contra o tempo de resposta do teste rápido de antígeno, do RT-PCR feito em laboratório, do RT-PCR POC, e da amplificação isotérmica POC. Apesar de um tempo de resposta ligeiramente mais longo quando comparado com os testes rápidos de antígeno, as tecnologias de NAAT RT-PCR POC e isotérmica POC são mais sensíveis. Embora a tecnologia de NAAT isotérmica envolva menos complexidade de instrumentos e tenha um tempo rápido de resposta de 20 a 30 minutos,² a Organização Mundial da Saúde (“World Health Organization”) declarou a RT-PCR como o critério de referência para a deteção de SARS-CoV-2 devido à sua precisão mais elevada.⁷ Um painel da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) sugere que um NAAT rápido isotérmico pode ser aceite quando o RT-PCR rápido e o NAAT feito em laboratório não estiverem disponíveis mas recomenda a confirmação com um dos outros quando um resultado negativo contradiz a suspeita clínica.⁸

Figura 3: Sensibilidade e tempo de resposta do teste de diagnóstico de COVID-19



Tal como observado na Figura 4, o RT-PCR POC ultrapassa o RT-PCR feito em laboratório referência, no elevado volume de testes, em velocidade, escalabilidade, facilidade de uso e custo geral, e tem melhor desempenho quanto à precisão dos testes rápidos de antígeno e os NAAT isotérmicos POC. Apesar do baixo custo de aquisição dos testes rápidos de antígeno, a necessidade de novos testes e NAAT de confirmação nos laboratórios de referência resulta num custo geral ou custo em uso mais elevado para o diagnóstico de COVID-19.⁹ Permitindo o diagnóstico com precisão próximo do doente, os testes RT-PCR POC eliminam a necessidade de testes de confirmação em laboratórios de referência. O transporte da amostra para

o laboratório de referência é evitado, poupando assim tempo; isto também é económico. O tempo de resposta rápido comparado com os testes RT-PCR feitos em laboratório pode permitir rápidas decisões clínicas, rastreamento de contactos eficaz, e quarentenas atempadas.

Figura 4: Comparação das características dos testes de diagnóstico de COVID-19

Características de um teste de diagnóstico ideal

	Precisão	Tempo até ao resultado	Facilidade de uso	Escalabilidade	Económico
Teste rápido EIA	Precisão baixa ✗	Tempo de resposta rápido ✓	Facilidade de uso elevada ✓	Escalabilidade média —	Custo-em-uso elevado ✗
RT-PCR de elevado volume de testes	Precisão elevada ✓	Tempo de resposta lento ✗	Facilidade de uso média —	Escalabilidade baixa ✗	Custo-em-uso elevado ✗
RT-PCR POC	Precisão elevada ✓	Tempo de resposta rápido ✓	Facilidade de uso elevada ✓	Escalabilidade elevada ✓	Custo-em-uso baixo ✓
NAAT isotérmico	Precisão média —	Tempo de resposta rápido ✓	Facilidade de uso média —	Escalabilidade média —	Custo-em-uso baixo ✓

Diagnóstico POC para o futuro

Os peritos em saúde pública esperam que a COVID-19 se torne endémica. À medida que as pessoas regressam ao trabalho, à escola e aos convívios públicos, e à medida que as restrições de viagem se tornam mais leves pelo mundo fora, os locais comunitários de testagem por RT-PCR POC podem complementar a distribuição de vacinas como forma de monitorização do vírus. Os hospitais e as clínicas podem fazer triagem de rotina de colaboradores e doentes de alto risco, e as unidades de cuidados continuados (UCC) têm outro recurso para assegurar a segurança dos seus residentes.

Com o retomar dos procedimentos clínicos eletivos, o diagnóstico rápido e com precisão de infeção com COVID-19 em hospitais aumentará a eficiência operacional. Haverá uma melhor gestão dos doentes em centros de UCC quando o equipamento de RT-PCR POC estiver disponível no local ou numa clínica de proximidade. Para além disso, os dispositivos POC de formatos escaláveis serão vantajosos em “point of care” quando o número de testes varia todos os dias numa população vacinada.¹⁰

A precisão mais baixa dos testes rápidos de antígeno em comparação com os NAAT irá representar um problema maior em comunidades vacinadas, onde a prevalência de doentes sintomáticos de COVID-19 é baixa. A taxa de falsos positivos depende da probabilidade pré-teste e da especificidade do teste. A baixa probabilidade pré-teste numa comunidade vacinada e a baixa especificidade do teste de antígeno aumenta a probabilidade de falsos positivos. Os NAAT são novamente sugeridos como testes de confirmação quando os doentes testam positivo com um teste rápido de antígeno numa população com baixa prevalência.¹¹

Para além disso, com o vírus SARS-CoV-2 em mutação ao longo do tempo, as mutações no genoma viral podem alterar as proteínas virais, o que pode tornar os testes rápidos de antígeno ineficazes. No passado, as variações antigénicas maiores e as variações antigénicas menores durante a época gripal de 2007-2008 e a pandemia de H1N1 de 2009 afetaram a sensibilidade dos testes rápidos de deteção de antígeno da gripe.¹² A “US Food and Drug Administration” sugere que é menos provável que as mutações génicas virais afetem os testes moleculares que têm como alvo vários genes.¹³ O diagnóstico por RT-PCR tendo como alvo várias sequências génicas reduz a probabilidade de falsos negativos.

A multiplexação dos testes de diagnóstico por RT-PCR de forma a incluir a deteção de outros agentes patogénicos virais é uma vantagem para os médicos. Com a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 a apresentar os mesmos sintomas que os causados pelo vírus respiratório sincial e os vírus da gripe A e B (tal como mostrado na Figura 5), o diagnóstico correto de COVID-19 pode ser um problema, especialmente durante a época de infeções virais respiratórias. Um ensaio de RT-PCR multiplex que detete e diferencie os vírus que causam doenças respiratórias em “point of care”, permitirá uma gestão do doente adequada e rápidas decisões clínicas sobre o curso do tratamento.

Figura 5: Sintomas de SARS-CoV-2, vírus respiratório sincial e vírus da gripe



Fontes: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm>, <https://www.cdc.gov/rsv/about/symptoms.html>, Para uso ao abrigo da autorização de utilização de emergência (AUE) da FDA (EUA)

Conclusão

Os peritos de saúde concordam que o mundo deve permanecer vigilante uma vez que a taxa de vacinação para COVID-19 aumenta lentamente e a hesitação em relação à vacinação persiste. Equipar os laboratórios, os gabinetes médicos e os serviços de urgência com tecnologia de RT-PCR POC rápida e de elevada precisão será o caminho a seguir, permitindo aos prestadores de cuidados de saúde distinguir com confiança a COVID-19 de outras doenças respiratórias e tomar as medidas apropriadas para conter surtos rapidamente. Será uma ferramenta de triagem de rotina económica para unidades de alto risco e será escalável para implantação consoante as necessidades da comunidade.

A complexidade e as ineficiências de processos no cenário de cuidados clínicos desde os cuidados primários aos serviços de urgência, cresceram significativamente no mundo com COVID-19. A execução dos testes em locais “mais perto do doente” numa plataforma tecnológica avançada como a RT-PCR POC, reduz drasticamente a complexidade, o tempo até aos resultados e a ansiedade do doente. Torna também o processo mais eficiente para os prestadores, levando a maior satisfação dos doentes e maior retorno do investimento. É também provável que tenha maior aceitação pelos contribuintes que olham para a redução no “verdadeiro custo do diagnóstico” como um principal benefício do RT-PCR POC. Isto alinha os interesses de todos os segmentos do ecossistema ao mesmo tempo que ajuda a alcançar o objetivo maior de mitigação da COVID-19.

Formatos de RT-PCR escaláveis e em multiplex podem facilitar uma testagem sustentável nos serviços de urgência, gabinetes médicos e outros POC, ao mesmo tempo que baixam o “verdadeiro custo do diagnóstico” para o doente, para os centros clínicos e para a sociedade em geral.

Notas finais

- 1 World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Accessed July 20, 2021. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. Variant Proportions. Accessed July 20, 2021. https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-proportions.html#variant-proportions
- 3 Salim MSA, Adebisi MK. Past, present and future of pandemics (COVID-19). *J Infect Dis Epidemiol.* 2020; 6:119.
- 4 Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Accessed July 20, 2021. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- 5 Centers for Disease Control and Prevention. Antigen Test Algorithm. Accessed June 21, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/Antigen_Testing_Algorithm_2020-12-14_v03_NO_DRAFT_SPW_508.pdf
- 6 Valera E, Jankelow A, Lim J, et al. COVID-19 point-of-care diagnostics: present and future. *ACS Nano.* 2021;5: 7899-7906.
- 7 World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: Interim guidance. Published March 2, 2020. Accessed June 21, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
- 8 Infectious Disease Society of America. IDSA guidelines on the diagnosis of COVID-19: molecular diagnostic testing. Published December 23, 2020. Accessed June 21, 2021. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
- 9 Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2. Accessed August 10, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-testsguidelines.html#evaluating-test-results>
- 10 Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A, Koslakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Microbiol.* 2021; 19(3):171-183.
- 11 Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infect Dis.* 2021; S1473-3099(21)00048-7.
- 12 Welch DF. Point-Counterpoint: Role of Rapid Immunochromatographic Antigen Testing in Diagnosis of Influenza A Virus 2009 H1N1 Infection. *Journal of Clinical Microbiol.* 2020; 48(1): 22-25.
- 13 U.S. Food & Drug Administration. SARS-CoV-2 viral mutations: impact on COVID-19 tests. Updated June 3, 2021. Accessed June 21, 2021. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-andmedical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-covid-19-tests>

F R O S T  S U L L I V A N

O crescimento é uma viagem. Nós somos o seu guia.

Durante mais de seis décadas, Frost & Sullivan têm proporcionado visões práticas a empresas, governos e investidores, resultando numa corrente de oportunidades inovadoras de crescimento que lhes permite maximizar o seu potencial económico, navegar em mega-tendências e moldar um futuro baseado em crescimento sustentável.

Contacte-nos: [Iniciar a discussão](#)

O conteúdo destas páginas tem direitos de autor ©2021 Frost & Sullivan.