

## Manifestações clínicas, fatores de risco e diagnóstico na COVID-19

Pietra dos Santos Goularte<sup>1</sup>, Eduardo Pereira Dias<sup>1</sup>, Sabrina Longarini Gonçalves<sup>1</sup>, Pollyanna da Silva Martin<sup>1</sup>, Sthefano Atique Gabriel<sup>1</sup>, Chung Man Chin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da UNILAGO, Faculdade de Medicina - UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP, Brasil <sup>2</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP, Araraquara, SP, Brasil

[Autor correspondente: CMC chung@unilago.edu.br]

### RESUMO

O SARS-CoV-2, causador da COVID-19, tem provocado uma série diversa de manifestações clínicas. Este trabalho é uma revisão das principais sintomatologias, desde a leve até a mais severa, incluindo as manifestações atípicas como diarreicas e dermatológicas. Os fatores de risco são idade avançada e comorbidades como diabetes e hipertensão. Porém, ao longo do tempo, observou-se que a obesidade também se constitui fator de risco e gravidade. O trabalho também aborda os principais métodos de diagnóstico

**palavras-chave:** manifestações clínicas, diagnóstico, COVID-19, SARS-CoV-2

### ABSTRACT

SARS-CoV-2, which causes COVID-19, is resulted in a diverse series of clinical manifestations. This work is a review of the main symptoms, from mild to severe, including atypical manifestations such as diarrhea and dermatological lesions. The risk factors are old age and comorbidities such as diabetes and hypertension. However, over time, it was observed that obesity is also a risk and severity factor. The work also addresses the main diagnostic methods.

**keywords:** clinical manifestations, diagnosis, COVID-19, SARS-CoV-2

## INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um novo coronavírus que tem assombrado o mundo, causador da doença COVID-19, que consiste em uma infecção viral aguda respiratória. Desde a sua descoberta em dezembro de 2019, provocou mais de 465 mil óbitos em todo o mundo até o dia 22 junho 2020. Ao longo do tempo, diversas manifestações clínicas têm surgido, sem que haja um padrão fixo definido. Apesar do fator de risco ser para idade avançada, jovens também estão na lista dos fatais.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da COVID-19 podem variar desde quadros assintomáticos até quadros de graves desconfortos respiratório agudo, também chamado de síndrome respiratória aguda grave (SARG, SARS). As crianças e os idosos são os que possuem maior risco de apresentar quadros mais graves ou críticos<sup>1</sup> Tendo em vista ser uma doença nova e por se tratar de um vírus altamente transmissível, ao longo do tempo, a medicina têm presenciado diversas manifestações, não observadas inicialmente.

Cerca de 80% dos indivíduos infectados se recuperam, sem necessidade de tratamento hospitalar, e uma a cada 6 pessoas evolui para a forma grave (OPAS, 2020). As infecções agudas possuem um período médio de incubação que varia de 2 a 5 dias (podendo se estender até 14 dias) e tendem a se manifestar como um “ resfriado comum”. Após estes sintomas iniciais (cerca de 4 a 5 dias após a incubação) os indivíduos manifestam febre, tosse, dor de cabeça, fadiga, infecção de garganta, cefaleia, mialgias, manifestações oculares (conjuntivite, secreção e hemorragia ocular) perda de paladar e olfato. Os sintomas mais comuns são dispnéia, tosse e febre, sendo os dois últimos mais comuns em adultos do que em crianças.<sup>2</sup>

Quando o paciente evolui para uma infecção mais severa normalmente isso ocorre após uma semana desde o início dos sintomas, podendo evoluir para dispnéia, vômitos, calafrios e outros. Por ser uma infecção sistêmica, nos pacientes mais graves ocorre uma hiperinflamação fazendo com que seja mais comum a presença de febre.

A pneumonia atípica e deterioração respiratória ocorrem em apenas de 20 a 30% dos casos, que são os que vão precisar de UTI e ventilação mecânica<sup>3</sup>. Nos casos em que há os sintomas de pneumonia é possível observar sibilos na ausculta e obstrução das vias aéreas inferiores. Esses acontecimentos são os responsáveis por produzirem a tosse secretiva<sup>1</sup>.

A tabela 1 mostra os resultados observados de um estudo retrospectivo realizado de 04 de janeiro a 03 de fevereiro 2020, com 108 pacientes em Wuhan, realizado por Han e colaboradores<sup>4</sup>.

**Tabela 1.** Sintomas do COVID-19, Wuhan, 108 pacientes (porcentagem)

sintomas	n°(%) pacientes
febre	94 (87)
tosse seca	65 (60)
fadiga	42 (39)
desconforto torácico	17 (16)
diarreia	15 (14)
dor de cabeça	14 (13)
dor muscular	12 (11)
dor na faringe	14 (13)

A mesma pesquisa mostrou que os resultados laboratoriais de proteína C reativa de alta

sensibilidade foram elevados em 99% dos pacientes, enquanto o hemograma foi normal em 90%. Em 60% dos pacientes, observou-se contagem normal a reduzida de linfócitos<sup>4</sup>.

Além das manifestações respiratórias, as digestivas têm sido relatados em pacientes ambulatoriais e menos graves<sup>5</sup>. Em um estudo envolvendo 206 pacientes com COVID-19 de baixa gravidade, 48 apresentaram apenas um sintoma digestivo, 69 com sintomas digestivos e respiratórios e 89 com sintomas respiratório, o que representa 57% (117) dos pacientes com sintomas digestivos, sendo a diarreia presente em 57% (67) dos mesmos. Destes, em 19,4%, a diarreia foi o primeiro sintoma no curso da doença, durando de 1 a 14 dias, com média de  $5,4 \pm 3,1$  dias e uma frequência de  $4,3 \pm 2,2$  evacuações por dia. A febre foi um sintoma concomitante nestes paciente. Foi observado, também, que a depuração viral foi mais longa, desde o início dos sintomas e o aparecimento do vírus nas fezes foi de 73,3 % contra 14,3% dos que não apresentaram sintomas digestivos<sup>4</sup>.

Uma revisão sistemática publicada na Lancet<sup>5</sup>, observou que a proporção de pacientes com doença grave ou crítica O COVID-19 aumentou acentuadamente em pacientes com sintomas gastrointestinais em comparação com aqueles sem sintomas gastrointestinais. No entanto, o risco de doença grave não aumentou entre os pacientes com comorbidades digestivas em comparação com pacientes sem essas comorbidades. Pacientes com sintomas gastrointestinais apresentaram aumento do risco de SARG e lesão hepática. Contudo, as taxas combinadas de desfecho como tempo de internação e mortalidade foram semelhantes entre pacientes com e sem sintomas gastrointestinais (n = 1300 pacientes e n = 107 mortes).

Os sintomas graves incluem: dispnéia hipoxêmica (com possibilidade de evolução para SARG), choque séptico, encefalopatia, lesão renal aguda, injúria do miocárdio, coagulopatias, e disfunção múltipla de órgãos. Dentre as manifestações clínicas citadas, as que possuem efeito determinante para óbito são: síndrome inflamatória, sepse e hipóxia. A grande maioria dos casos graves são tratados em UTI e dessa maneira acabam adquirindo outras infecções oportunistas como pneumonia por ventilação mecânica, infecção de catéter\sonda, pneumonia e outros<sup>1</sup>.

Outros sinais clínicos, não clássicos estão sendo reportados, incluindo as manifestações cutâneas. Casas e colaboradores elaboraram um

atlas com imagens de lesões de pacientes suspeitos e confirmados para COVID-19, podendo ser observados lesões dermatológicas variando de pequenos pontos avermelhados, lesões bolhosas, urticária e até pequenas pápulas, presentes pelo corpo todo, mas mais comumente concentrados na região do tórax, mãos e pés<sup>6</sup>. Sintomas envolvendo SNC também podem surgir, de forma menos frequente, como cefaleia, confusão mental, anosmia, ageusia, diarreia, IAM, (infarto agudo do miocárdio) AVE (acidente vascular encefálico) e fenômenos tromboembólicos. A figura mostra a evolução dos sintomas desde a infecção, da forma assintomática à infecção grave.

A infecção assintomática representa cerca de 30% de todas as infecções, enquanto a grave, cerca de 15%. A infecção grave se divide em duas: pneumonia de moderada a grave (10%) e COVID crítica (5%). Os 85% restantes se dividem entre as infecções leves, moderadas e severas. Separando os sintomas mais comuns por sexo e faixa etária temos:

Nos jovens, os sintomas mais comum variam de resfriados como rinorréia, infecção de canal auditivo, oral e nasal enquanto os idosos, a confusão mental e dispneia. Nas mulheres, ocorre a perda do olfato, dor de cabeça e obstrução nasal<sup>7,8</sup>.

## FATORES DE RISCO

Os fatores de risco relatados incluem com maior importância, idade acima de 50 anos, diabetes, fumante, doença respiratória, câncer e doenças cardiovasculares (hipertensão).

No Brasil, os estudos apontam que nas faixas etárias acima de 60 anos, mais de 50% dos casos resultaram em óbito, chegando a 84% na faixa acima dos 90 anos, verificou-se, também, que a maioria dos casos apresentou idades entre 50 e 70 anos, os quais evidenciam que o desfecho é fortemente influenciado pela idade do paciente, dados similares observados por outros países afetados, bem como o sexo masculino têm sido os mais afetados<sup>9,10</sup>.

Entretanto, ao longo da pandemia, observou-se que também a obesidade tem sido relatada como fator de risco relacionado à gravidade e ao aumento da mortalidade. Estudo de Petrilli e colaboradores observou que pacientes com índice de massa corpórea (IMC) > 35 kg/m<sup>2</sup> possui risco sete vezes maior do que pacientes com IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> para a necessidade de cuidados intensivos e uso de respirador. Na cidade de Nova York, foi observado que paciente abaixo de 60 anos com IMC entre 30-

34 kg/m<sup>2</sup> e acima de 35 kg/m<sup>2</sup> foram 1,8 e 3,6 vezes mais prevalentes, respectivamente, na necessidade de internação com cuidados<sup>11</sup>

Na revisão detalhada, publicada por Rod e colaboradores, os autores identificaram 60 fatores de risco para a gravidade do Covid-19. Destes, 7 foram consideradas de alta, 40 de média e 13 de baixa evidência. Valores crescentes de idade, dímero D, proteína C reativa, escore de avaliação sequencial de falha de órgão (SOFA) e temperatura corporal, diminuição de albumina e histórico de diabetes foram os fatores de risco com maior evidência como preditores de gravidade. Valores elevados de contagem de glóbulos brancos, procalcitonina, lactato desidrogenase, troponinas cardíacas, tempo de protrombina, interleucina-6, ferritina sérica, contagem de neutrófilos, creatina quinase MB, pontuação no CURB-65 com diminuição na contagem de linfócitos e dispneia foram considerados fatores de risco de média.<sup>12</sup>

Através de estudos genômicos, pesquisadores revelam o envolvimento do sistema ABO na gravidade da doença. Os resultados genéticos confirmaram que o sangue do tipo O possui o menor risco de contrair a COVID-19, enquanto os do grupo sanguíneo A possuem um maior risco.<sup>13</sup>

## FATORES DE RISCO DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

No Brasil, estudo conduzido por Rezende e colaboradores,<sup>14</sup> estimaram baseado em critérios de risco, que 53 a 86 milhões de adultos brasileiros apresentam pelo menos um fator de risco para COVID-19. Os resultados também apontam para alta prevalência de problemas sérios nas condições médicas para jovens e principalmente em idosos. O estudo corrobora com a Nota Técnica 11 de 27/05/2020 do Núcleo de Operações e Inteligência em Saúde (NOIS), que relatou que a menor escolaridade contribui para maior mortalidade<sup>15</sup>. Assim, Rezende e colaboradores observaram, também, que indivíduos com menor escolaridade apresentam 2 vezes maior risco que os universitários.

Estados como São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Rio Grande do Sul, foram os mais vulneráveis em termos absolutos e relativos de adultos com maior risco. Os autores apontam que os contrastes entre as Regiões Sul/Sudeste e Norte/Nordeste se devem, provavelmente a diferentes faixas etárias, prevalência das condições

de saúde e/ou acesso a atendimentos médicos e diagnósticos. <sup>14</sup> (Rezende et al, 2020)



**Figura 1.** Evolução dos sintomas da COVID-19 <sup>1</sup>

## DIAGNÓSTICO

Diante ao quadro de pandemia, a OMS publicou um guia para ensaios laboratoriais para COVID-19 para indivíduos com suspeita, sendo a testagem via amplificação de ácido nucleico (real time *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*) ou RT-PCR em tempo real foi eleita como a principal técnica para diagnóstico laboratorial <sup>16</sup>.

Nesse aspecto, para a testagem com RT-PCR, foi primariamente recomendada a coleta de amostras das vias aéreas superiores, usando-se de *swabs* nasofaríngeos. Caso indisponíveis, o CDC e a OMS alternativamente recomendam a coleta de amostras orofaríngeas, escarro, aspirado endotraqueal, fluido de lavagem broncoalveolar, sangue e fezes. <sup>17</sup> Resultados negativos não excluem a possibilidade de COVID-19. Afinal, tais resultados podem ser produzidos por adversidades como: amostras de má qualidade, coletas demasiadamente tardias ou

precoces, manuseio impróprio e métodos de testagem inadequados.

Corman e colaboradores estabeleceram um fluxo de trabalho para análise, diagnóstico e detecção do SARS-CoV-2, baseado em 15 anos de pesquisa com SARS-CoV. Para o rápido desenvolvimento de testes diagnósticos de RT-PCR a sequência genômica foi utilizada para desenvolver os *primers* e sondas para detectar o Sars-Cov-2<sup>18</sup>. Sendo assim, as primeiras fases de leitura aberta (ORF1a e ORF1b), o gene da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) e os genes codificadores do envelope (E) e do nucleocapsídeo (N) tornaram-se alvos-chave na identificação do SARS-CoV-2.

Para auxiliar em uma detecção mais ampla do vírus ao redor do mundo, instituições de alguns países compartilharam seus protocolos, fornecendo sequências específicas de *primers*-alvo para a base de dados pública da OMS<sup>16</sup>. Apesar de eleito como principal técnica para diagnóstico laboratorial pela OMS, os testes de RT-PCR para a detecção do COVID-19 demandam um tempo significativo para o fornecimento dos resultados, além de requerer pessoal treinado e equipamentos mais sofisticados. Assim, laboratórios também estão investindo na pesquisa de testes mais rápidos, ainda não disponíveis (testes confiáveis, precisos e baratos).

### MODALIDADES DE COLETAS PARA RT-PCRA

A OMS recomenda que todas as amostras de pacientes com suspeita de contaminação com Sars-CoV-2 devem ser obtidas do trato respiratório do indivíduo (incluindo *swabs* nasais e faríngeos, escarro e fluido de lavagem broncoalveolar).

Dois locais de coleta são considerados aceitáveis de onde as amostras biológicas deverão ser isoladas: o trato respiratório inferior e o trato respiratório superior. Amostras provenientes de *swabs* nasofaríngeos (NP) ou *swabs* orofaríngeos (OP), devem ser isoladas do trato respiratório superior, enquanto fluidos provenientes de lavagem broncoalveolar, aspirado traqueal ou escarro, por sua vez deverão ser coletados do trato respiratório inferior<sup>19</sup>. O local de coleta influencia o resultado, como mostra um estudo com 205 pacientes com infecção confirmada por COVID-19. A positividade da RT-PCR foi maior em amostras de lavado broncoalveolar (93%), seguidas de escarro (72%), esfregaço nasal (63%) e esfregaço faríngeo (32%) (Wang et al, 2020). Assim, o resultado falso

negativo pode chegar a 68% quando da amostra orofaríngea e 27% com amostras nasofaríngeas.

**Swabs nasofaríngeos:** conforme sugerido pelo CDC, as amostras nasofaríngeas são de grande importância para o teste do Sars-Cov-2, sendo a amostra biológica de preferência para o diagnóstico. Os swabs nasofaríngeos podem ser utilizados em conjunto com amostras de swabs orofaríngeos. Na ausência de swabs nasofaríngeos, as coletas podem ser realizadas na narinas anteriores de da concha média em pacientes sintomáticos<sup>19</sup>.

**Swabs orofaríngeos:** De acordo com o CDC, amostras nasofaríngeas e orofaríngeas coletadas juntas, devem ser colocadas em um frasco único para a obtenção de resultados mais sensíveis e apropriados na detecção da infecção por SARS-Cov-2.

**Escarro:** para todo paciente com sintomas de tosse que seja produtiva, deve-se solicitar a coleta de escarro como amostra de escolha na detecção da infecção viral.

**Lavado broncoalveolar e aspirado traqueal:** para pacientes com sintomas severos da COVID-19, como por exemplo os que estão em ventilação mecânica, a lavagem broncoalveolar e o aspirado traqueal do trato respiratório inferior devem ser utilizados na coleta para detecção do vírus.

**Outras amostras:** Uma vez o Sars-Cov-2 também está presente no sangue e fezes, estas amostras podem ser coletadas em conjunto com as respiratórias. Entretanto, deve-se ressaltar que a eficácia desses tipos de teste permanece obscura, pois os dados acerca do derramamento de vírus ainda são preliminares.

Em autópsias, os tecidos materiais provenientes de autópsia e tecido pulmonar podem ser utilizados para testar a presença do vírus. Baseando-se nas amostras coletadas, as técnicas diagnósticas devem ser realizadas para verificar a presença da infecção viral.

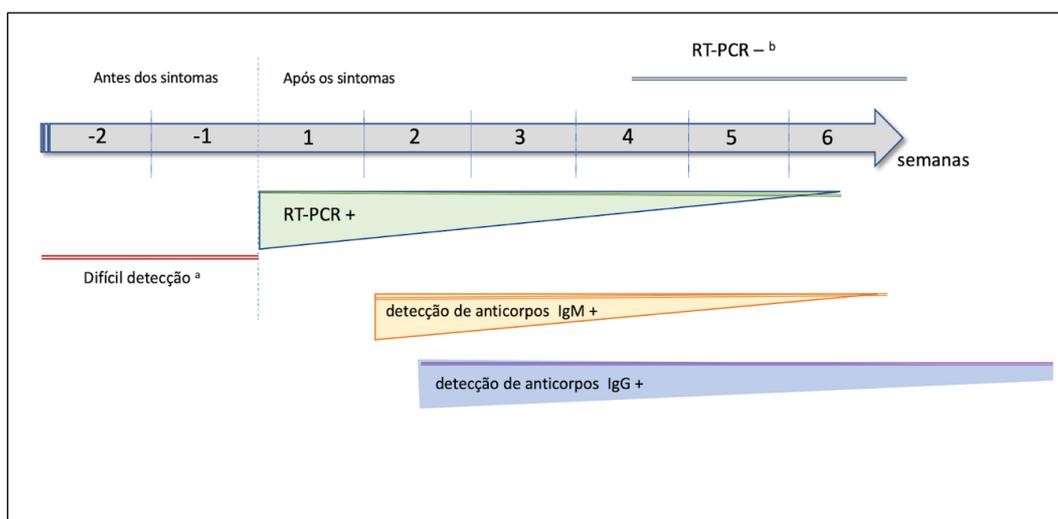
### TESTE RÁPIDO

O teste sorológico rápido de SARS-Cov-2 IgG/IgM também foi aprovado pela OMS, no qual podem ser utilizados o sangue total, sangue capilar, soro ou plasma. Esse teste identifica os anticorpos IgM e IgG, em conjunto ou isoladamente, após serem produzidos pelo paciente em resposta à infecção de Sars-Cov-2.<sup>20,21</sup>

Um fator limitante do teste é o período do surgimento desses anticorpos após a infecção. Nesse sentido, o anticorpo IgM pode levar até 7 dias após a infecção para que seja detectável, enquanto o IgG, de 10 a 14.

Apesar de ainda ser desconhecido o tempo que os anticorpos permanecem no organismo, estes testes rápidos podem ajudar na epidemiologia da doença, no tocante à políticas públicas. As respostas positivas para IgM significam infecções recentes. Em caso positivo, é importante o teste de RT-PCR para detectar a presença de vírus no momento. Os anticorpos IgG são produzidos mais tardiamente, significando que o indivíduo já teve contato com o vírus (porém ainda não se sabe quanto tempo além de não significar imunidade ao vírus) <sup>22</sup>.

Com base nesses três ensaios, RT-PCR, presença de IgM e de IgG, é possível determinar o *status* da infecção. Pacientes com apenas RT-PCR positivo provavelmente possuem uma infecção muito recente, na qual sequer houve tempo ainda para a produção dos anticorpos. Pacientes com RT-PCR e IgM positivos provavelmente possuem uma infecção recente, com 7 a 14 dias de infecção. Pacientes com RT-PCR, IgM e IgG positivos, por sua vez, provavelmente já possuem uma infecção ativa há mais de 10 dias. E, finalmente, pacientes com apenas IgG positivo, provavelmente já tiveram contato com o SARS-CoV-2, porém atualmente encontram-se livres da infecção. A figura 2 mostra os períodos de positividade dos exames clínicos <sup>23</sup>



**FIGURA 2.** Período de positividade para o diagnóstico da COVID-19. a. detecção em pacientes acompanhados pró ativamente a partir do momento da exposição. b. RT-PCR negativo em amostras coletadas por swab nasofaríngeo e positivo para amostras bronco alveolar (adaptado de Sethuraman et al, 2020).

Estudos de soroconversão de IgM e IgG demonstraram que o mesmo ocorre entre a terceira e quarta semana a partir do início dos sintomas clínicos<sup>24,25</sup>. Após este período de três a quatro semanas, o IgM começa a diminuir e atinge os menores níveis na quinta semana, quase desaparecendo na sétima. Enquanto isso, o IgG é persistente além de sete semanas <sup>26</sup>.

Testes baseados em ELISA para os anticorpos IgM e IgG possuem uma especificidade maior que 95%

para o diagnóstico de COVID-19. A testagem de amostras pareadas de soro com PCR inicialmente e após 2 semanas podem ampliar a precisão de diagnóstico ainda mais<sup>23</sup>.

## EXAMES DE IMAGEM

Os exames de imagem mais utilizados no diagnóstico do COVID-19 são a Tomografia Computadorizada (TC) e o Raio-X de tórax (RX).

A TC permite encontrar anormalidades pulmonares nos pacientes infectados e ajuda a determinar a gravidade e evolução da doença. A TC por ser um exame de melhor qualidade e mais sensível permite avaliar mudanças pulmonares de maneira mais precoce do que o RX e se há alguma co infecção no paciente. (Mahalaxmi Iyer et AL\2020).

Já no RX, em pacientes sintomáticos com pneumonia, o acometimento na maioria das vezes era bilateral. O achado mais comum no RX é a opacidade em vidro fosco (característica comum da pneumonia) <sup>2</sup>. Em casos mais graves é possível encontrar áreas de consolidação, opacidade em vidro fosco e alterações intersticiais. No caso das crianças é comum apresentar consolidação lobar bilateralmente. A ultrassonografia (US) também permite avaliar sinais da doença como artefatos verticais do tipo pneumogênico que são geralmente bilaterais e pequenas áreas de pulmão branco <sup>1</sup>.

No trabalho de Han e colaboradores <sup>4</sup>, os resultados da CT mostraram envolvimento de um dos lobos pulmonares em 35% dos pacientes, dois ou três lobos em 22% e quatro ou cinco lobos em 45% dos pacientes. Em 60% dos pacientes, foi observado opacidade em vidro fosco (*ground-glass opacity*, GGO) e em 41% apresentaram a GGO em consolidação, sendo as lesões menores de 1 cm, observado em 9% dos pacientes e maiores de 3 cm, em 52%. Estes pacientes também apresentaram espessamento vascular.

## CONCLUSÃO

As manifestações da COVID-19, pandemia ainda em curso, iniciam-se como um resfriado comum até manifestações severas como a síndrome respiratória aguda grave. Diferentemente de outra pandemia como SARS-CoV, manifesta-se com sintomas não respiratórios como digestivos, cutâneos, centrais. Dos fatores de risco, observa-se que os idosos são os mais prevalentes, sendo que comorbidades como diabetes e doenças cardíacas aumentam o risco. A obesidade também tem sido apontada como fator importante de gravidade da doença, aumentando em sete vezes para pacientes com IMC > 35kg/m<sup>2</sup> em comparação com aqueles de IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>. Estes fatores mostram que o Brasil possui entre 53-86 milhões de adultos sob risco. O diagnóstico é realizado por técnica de RT-PCR, que amplifica o material genético do SARS-CoV-2 e por testes rápidos, que detecta de anticorpos. Entretanto, estes testes dependem dos períodos de infecção e método

de coleta. Assim, nem todos os resultados podem ser considerados totalmente negativos, devendo ser repetidos, principalmente no início dos sintomas. O exame de imagem com RX e TC de torax permite, com mais certeza diagnosticar e avaliar a extensão e gravidade da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Carlotti A, de Carvalho W, Johnston C, Rodriguez I, Delgado A. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. Clinics [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 29];75:e1894. Available from: <https://www.clinicsjournal.com/article/covid-19-diagnostic-and-management-protocol-for-pediatric-patients/>
2. Rodriguez-Morales A, Cardona-Ospina J, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana J et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Medicine and Infectious Disease [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 29];34:101623. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920300910>
3. Loeffelholz M, Tang Y. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. Emerging Microbes & Infections [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 29];9(1):747-756. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1745095>
4. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. American Journal of Roentgenology [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2020 Jun 29];1-6. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.20.22961>
5. Mao R, Qiu Y, He J, Tan J, Li X, Liang J et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Gastroenterology & Hepatology [Internet]. 2020 May 23 [cited 2020 Jun 29];5(7):667-678. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(20\)30126-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(20)30126-6/fulltext)
6. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID -19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. British Journal of Dermatology [Internet]. 2020 Apr 29 [cited 2020 Jun 29];. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.19163>
7. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus (COVID-19) Outbreak in China. JAMA [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2020 Jun 29];323(13):1239. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
8. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. Journal of Infection [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2020 Jun 29];80(5):e1-e6. Available from:

- [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30119-5/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30119-5/fulltext)
9. 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. *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2020 Jun 29];395(10229):1054-1062. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
10. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2020 Apr 12 [cited 2020 Jun 29];S0091-6749(20)30495-4. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(20\)30495-4/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)30495-4/pdf)
11. Petrilli C, Jones S, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 May 20 [cited 2020 Jun 29];369:m1966. Available from: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1966>
12. Rod J, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A Brief-Review of the Risk Factors for covid-19 Severity. *Revista de Saúde Pública* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 29];54:60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491116/>
13. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020283>
14. Rezende L, Thome B, Schweitzer M, Souza-Júnior P, Szwarcwald C. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (Covid-19) in Brazil. *Rev. saúde pública* [Internet]. 2020 Jun 18 [cited 2020 Jun 29];54:50. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/171206>
15. Batista A, Antunes B, Faveret G, Peres I, Marchesi J, Cunha JP, et al. Análise socioeconômica da taxa de letalidade da COVID-19 no Brasil. Nota Técnica 11. Núcleo de Operações e Inteligência em Saúde [Internet]. 2020 May 27 [cited 2020 Jun 29] Available from: <https://sites.google.com/prod/view/nois-pucrio/publica%C3%A7%C3%B5es?authuser=0>
16. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases [Internet]. *Who.int*. 2020 [cited 2020 Jun 20]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>
17. Batista A, Antunes B, Faveret G, Peres I, Marchesi J, Cunha JP, et al. Análise socioeconômica da taxa de letalidade da COVID-19 no Brasil. Nota Técnica 11. Núcleo de Operações e Inteligência em Saúde [Internet]. 2020 May 27 [cited 2020 Jun 29] Available from: <https://sites.google.com/prod/view/nois-pucrio/publica%C3%A7%C3%B5es?authuser=0>
18. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2020 Jun 20];25(3):2000045. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
19. Iyer M, Jayaramaya K, Subramaniam MD, Lee SB, Dayem AA, Cho SG et al. COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. *BMB Reports* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2020 Jun 20];53(4):191-205. Available from: <http://www.bmbreports.org/journal/view.html?doi=10.5483/BMBRep.2020.53.4.080>
20. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. *Who.int*. 2020 [cited 2020 Jun 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
21. Brito FA, Resende LMH, Viana LG, Xavier SG, Neves SPF. Estratégias laboratoriais para identificação da infecção pelo novo coronavírus. Departamento de Propedêutica da Faculdade de Medicina da UFMG [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2020 Jun 20]. Available from: <https://www.medicina.ufmg.br/coronavirus/wp-content/uploads/sites/91/2020/04/Estrat%C3%A9gias-laboratoriais-para-identifica%C3%A7%C3%A3o-da-infec%C3%A7%C3%A3o-pelo-novo-coronav%C3%ADrus.pdf>
22. ANVISA. Testes para Covid-19: perguntas e respostas [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2020 Jun 20]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Perguntas+e+respostas+-+testes+para+Covid-19.pdf/9fe182c3-859b-475f-ac9f-7d2a758e48e7>
23. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 2020 May 6 [cited 2020 Jun 27];323(22):2249–2251. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>
24. 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. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2020 Jun 27];20(5):565-574. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30196-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30196-1/fulltext)
25. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Apr 19 [cited 2020 Jun 27];. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa461/5822173>
26. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. *J Infect* [Internet]. 2020 Mar 21 [cited 2020 Jun 27];S0163-4453(20)30138-9. Available from: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30138-9/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30138-9/pdf)