

COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus

COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection

Analucia R. Xavier^{1,2}; Jonadab S. Silva³; João Paulo C. L. Almeida³; Johnatan Felipe F. Conceição³; Gilmar S. Lacerda^{1,4}; Salim Kanaan^{1,2}

1. Laboratório Multiusuário de Apoio à Pesquisa em Nefrologia e Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

2. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

4. Serviço de Patologia Clínica, Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

RESUMO

COVID-19 é uma doença altamente contagiosa provocada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Em 2020, devido ao surto, foi caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia. A infecção causada pelo novo coronavírus tem alta mortalidade em uma pequena parcela da população infectada, especialmente em indivíduos idosos, imunodeprimidos, diabéticos, cardiopatas e hipertensos. Muitos infectados são assintomáticos (e podem ser portadores) ou apresentam sintomas leves a moderados, semelhantes ao estado gripal. O quadro clínico da COVID-19 na forma mais severa é caracterizado por uma tempestade inflamatória de citocinas, com alterações hematológicas e da coagulação que podem levar ao dano tecidual e morte. Exames laboratoriais inespecíficos podem apresentar-se mais elevados ou diminuídos conforme o curso da doença, e muitas vezes são úteis na predição de complicações, como o uso do D-dímero e a razão plaqueta/linfócitos. O diagnóstico laboratorial específico se baseia na detecção do ácido ribonucleico (RNA) viral por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) de amostras de suabe nasal e orofaríngeo; é mais efetivo nos primeiros dias após o início dos sintomas. Testes sorológicos são úteis na detecção da resposta imune, pois tanto os anticorpos da imunoglobulina da classe M (IgM) quanto da classe G (IgG) podem ser detectados após sete dias do início dos sintomas clínicos, podendo se estender por mais de 25 dias, embora não isente o indivíduo de continuar infectante, dependendo de sua carga viral e apresentação clínica. O uso racional dos marcadores laboratoriais específicos deve respeitar a cronologia da doença, e a interpretação correta pode fornecer subsídios para um melhor manejo dos pacientes acometidos, bem como identificar portadores assintomáticos ou com pouco sintomas.

Unitermos: infecções por coronavirus; vírus da SARS; testes imunológicos; reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa; biomarcadores; patologia clínica.

ABSTRACT

COVID-19 is a highly contagious disease caused by the coronavirus of severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2). In 2020, due to the outbreak, it was considered by the World Health Organization (WHO) as a pandemic. The infection caused by the novel coronavirus has high mortality in a small portion of the infected population, especially in elderly, immunosuppressed, diabetic, cardiac, and hypertensive individuals. Many infected are asymptomatic (and may be carriers) or present mild or moderate flu-like symptoms. The most severe clinical picture of COVID-19 is characterized by an inflammatory cytokine storm, with hematological changes and coagulation dysfunction, which can lead to tissue damage and death. Nonspecific laboratory biomarkers may be either increased or decreased as the course of the disease progresses and are often useful in predicting complications of the disease, such as the use of D-dimer and platelet/lymphocyte ratio. Specific laboratory diagnosis is based on the detection of viral ribonucleic acid (RNA) by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) of nasal and oropharyngeal swab samples; it is more effective when performed in the first days after symptom onset. Serological tests are useful in detecting the immune response, since both class M (IgM) and class G (IgG) immunoglobulin antibodies can be detected seven days after the onset of clinical symptoms, and may extend for more than 25 days, although not exempting the individual from remaining infectious, depending on their viral load and clinical presentation. The rational use of specific laboratory markers must respect the disease chronology, and the correct

Primeira submissão em 15/05/20; última submissão em 16/05/20; aceito para publicação em 16/05/20; publicado em 09/06/20

interpretation may provide subsidies for a better management of affected patients, as well as identifying asymptomatic carriers or those with mild symptoms.

Key words: *coronavirus infections; SARS virus; immunologic tests; reverse transcriptase-polymerase chain reaction; biomarkers; clinical pathology.*

RESUMEN

La COVID-19 es una enfermedad altamente contagiosa causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). En 2020, a causa del brote, fue reconocida como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La infección por el nuevo coronavirus provoca alta mortalidad en una pequeña parcela de la población infectada, especialmente en ancianos, pacientes inmunodeprimidos, diabéticos, cardiopatas e hipertensos. Muchos infectados son asintomáticos (y pueden ser portadores) o presentan síntomas leves a moderados, como en un estado gripal. El cuadro clínico de la COVID-19 en la forma más grave es caracterizado por una tormenta inflamatoria de citoquinas, con cambios hematológicos y coagulación que pueden llevar a daño tisular y muerte. Pruebas de laboratorio inespecíficas pueden presentar tasas más altas o bajas según el curso de la enfermedad, y muchas veces son útiles en la predicción de complicaciones, como el uso del dímero D y la ratio plaquetas/linfocitos. El diagnóstico de laboratorio específico se basa en la detección del ácido ribonucleico (ARN) viral por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) en tiempo real de muestras de hisopado nasal y orofaríngeo; es más efectiva en los primeros días tras el inicio de los síntomas. Pruebas serológicas son útiles para detectar la respuesta inmune, pues tanto los anticuerpos de la inmunoglobulina M (IgM) como de la G (IgG) pueden ser detectados siete días después del inicio de los síntomas clínicos, y pueden permanecer por más de 25 días, aunque no eximen al individuo de seguir infeccioso, dependiendo de su carga viral y presentación clínica. El uso racional de los marcadores de laboratorio específicos debe respetar la cronología de la enfermedad, y la interpretación correcta puede proporcionar recursos para un mejor manejo de los pacientes afectados, así como identificar portadores asintomáticos o con pocos síntomas.

Palabras clave: *infecciones por coronavirus; virus del SRAS; pruebas inmunológicas; reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa; biomarcadores; patología clínica.*

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO

Os coronavírus (CoVs) são vírus envelopados com diâmetro de 60 a 130 nm que contêm um genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples de sentido positivo, com tamanho variando de 26 a 32 kilobases (Kb) de comprimento^(1, 2). Esse vírus pode apresentar capsídeos pleomórficos e ter projeções radiais superficiais como uma coroa, daí o nome coronavírus⁽²⁾.

O novo Coronavírus, ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae*, foi nomeado síndrome respiratória aguda grave – coronavírus-2 (SARS-CoV-2) pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus [International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)], e a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 (doença de coronavírus) como o nome dessa nova doença, em fevereiro de 2020^(1, 3, 4).

Os CoVs podem ser divididos em três grupos de acordo com critérios genéticos e antigênicos: α -CoVs, β -CoVs e γ -CoVs.

Os CoVs infectam principalmente aves e mamíferos; α - e β -CoVs também são capazes de infectar mamíferos e, portanto, podem causar infecção em humanos⁽⁵⁾. A infecção afeta principalmente o trato respiratório superior, semelhante a um resfriado simples, mas pode comprometer o trato respiratório inferior, causando a síndrome respiratória aguda grave (SRAG)⁽⁵⁾.

Outras espécies de CoVs causam doenças respiratórias leves em humanos (HCoV.HKV1, HCoV-OC43, HCoV-NL63 e HCoV-229E)^(4, 6). Sabe-se que seis CoVs infectam seres humanos, mas dois deles são capazes de causar SRAG com pior prognóstico: SARS-CoV e síndrome respiratória do Oriente Médio por coronavírus (MERS-CoV), que levaram a surtos na China e no Oriente Médio, respectivamente^(4, 7).

Alguns CoVs foram originalmente descobertos como causa de infecções enzoóticas limitadas apenas em animais, mas progrediram para estabelecer a doença zoonótica em humanos. Devido à semelhança de 96,2% do RNA com o CoVs que infecta morcegos-ferradura chineses (*Rhinolophus* sp.), acredita-se que

esse mamífero seja o hospedeiro de origem do novo CoVs, além de ter similaridade de 79,5% com o código genético do SARS-CoV e exercer o mesmo mecanismo molecular de infecção observado no COVID-19 humano, que envolve a ligação da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE-2), atuando como um receptor celular para o vírus^(5,7).

Os primeiros relatos de SRAG ocorreram em novembro de 2002, no sul da China – província de Guangdong – mas apenas em fevereiro do ano seguinte foram registrados 305 casos, com cinco mortes por pneumonia ainda desconhecida. A doença se espalhou principalmente entre os profissionais de saúde, que a disseminaram em suas casas, e o Ministério da Saúde da China informou que se tratava de um surto de pneumonia desconhecida e atípica. Países como Vietnã, Hong Kong, Cingapura e Canadá também foram afetados por essa síndrome. Devido à sua disseminação, vários países e laboratórios se reuniram para uma colaboração multicêntrica em pesquisa, buscando o agente etiológico da infecção e realizando exames laboratoriais para sua identificação⁽⁸⁾.

Os Centros de Controle de Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América (EUA) e Hong Kong, em março de 2003, isolaram esse CoVs de pacientes com SRAG. Eles observaram que esse novo vírus era filogeneticamente diferente dos outros organismos do grupo causador de doenças em humanos. Em abril de 2003, a OMS propôs a implementação de um sistema global de vigilância para impedir a disseminação internacional. Os testes utilizados para identificar esse novo agente causador da doença incluíam estudos de reação em cadeia da polimerase (PCR), cultura de células e microscopia eletrônica. Após a descrição desse vírus, ele foi denominado de novo CoVs, ou seja, SARS-CoV, o qual causa a SRAG⁽⁹⁾.

Em dezembro de 2019 e janeiro de 2020, ocorreram casos de pneumonia atípica (COVID-19) em Wuhan, na China⁽¹⁰⁾. Nos pacientes afetados, a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) do lavado broncoalveolar foi negativa para SARS-CoV. No entanto, o vírus encontrado nessas amostras foi submetido a análises filogenéticas e de recombinação, que revelaram uma semelhança de 99,9% com a família *Coronaviruses*⁽¹¹⁾; nessa família, o β -*Coronaviruses* do subgênero *Sarbecoviruses*, no grupo de CoVs semelhante à SARS (SL-CoVs), tem como reservatório o morcego-ferradura (*Rhinolophus* sp.)⁽¹²⁾.

Acredita-se que os primeiros casos de COVID-19 tenham sido associados a um mercado de frutos do mar em Wuhan, onde pacientes contaminados costumavam consumir alimentos. Supõe-se que o mecanismo de infecção tenha passado de animal para humano. No entanto, o surgimento de outros casos foi decorrente de interações humanas⁽²⁾, e essa transmissão pode ocorrer antes do início dos sintomas da doença por indivíduos assintomáticos⁽¹³⁾.

É crucial notar que o risco de infecção sintomática aumenta com a idade; assim, indivíduos jovens e crianças podem ser portadores assintomáticos⁽¹⁴⁾. Isso reforça a importância do autoisolamento e medidas de higiene, mesmo na ausência de manifestações clínicas. A transmissão de partículas virais entre indivíduos está relacionada com a carga viral no trato respiratório superior⁽¹⁵⁾ e pode ocorrer por meio de gotículas de tosse, espirros e saliva, aperto de mão, fômites ou objetos pessoais, como telefones celulares, maçanetas, xícaras e chaves, com subsequente contato com as mucosas^(12, 16, 17).

Alguns estudos demonstram que a viabilidade viral temporal difere em diferentes materiais, como plástico e metal. As partículas virais podem permanecer viáveis por algumas horas a nove dias, e a viabilidade viral depende não apenas do tipo de material, mas também de fatores físico-químicos, como temperatura e pH. Portanto, a desinfecção com hipoclorito de sódio a 0,1% ou álcool a 70% (62%-91%) reduz consideravelmente o número de partículas virais infectantes nessas superfícies^(17, 18).

O tempo de incubação após o contágio pode variar de dois a 14 dias⁽¹⁰⁾. Os primeiros pacientes relataram sintomas prodrômicos comuns de infecção, como febre, tosse, fadiga e mialgias. Estes podem ser acompanhados por secreções respiratórias, dor de cabeça, hemoptise e diarreia, e as complicações da infecção podem levar a SRAG e lesão cardíaca ou renal, infecção secundária e choque⁽¹⁹⁾. A mortalidade é significativa em idosos, principalmente acima dos 80 anos^(20, 21). As taxas de mortalidade estão relacionadas com casos críticos e presença de comorbidades, como cardiopatias, hipertensão, diabetes, doenças respiratórias crônicas e neoplasias^(20, 22).

Após a detecção desse novo agente etiológico, chamado COVID-19/2019nCoV, o número de indivíduos contaminados na China cresceu exponencialmente, tomando grande proporção em outros países. A doença foi considerada pela OMS como pandemia em março de 2020. Mais de quatro milhões de casos e mais de 283 mil mortes relacionadas foram relatadas em todo o mundo a partir de 13 de maio de 2020^(16, 23, 24). No Brasil, o primeiro caso foi confirmado na cidade de São Paulo, em 26 de fevereiro de 2020, e a doença se espalhou por todo o país, atingindo mais de 177 mil casos notificados e 12 mil mortes relacionadas em 12 de maio de 2020. Em 26 de março de 2020, foi declarada transmissão comunitária em todo o território nacional^(16, 23-25). A taxa de transmissão cresceu diariamente de forma exponencial.

Com base nos padrões de transmissão observados na China, após a descoberta da COVID-19, foram propostos modelos epidemiológicos dinâmicos⁽²⁶⁻²⁸⁾. Segundo a OMS, o número de infecções secundárias geradas por um indivíduo afetado situa-se entre 2% e 2,5 % na COVID-19, e a taxa bruta de mortalidade no mundo ficou em torno de 3%-4% (abril de 2020), chegando a 6,3% (maio de 2020), e está relacionada com a qualidade de acesso aos cuidados de saúde^(25, 29).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção com SARS-CoV-2 pode se apresentar clinicamente em uma destas três principais condições: portadores assintomáticos, indivíduos com doença respiratória aguda (DRA) ou pacientes com pneumonia em diferentes graus de gravidade⁽³⁰⁾.

Nos maiores epicentros da doença, os primeiros casos surgiram em indivíduos assintomáticos com diagnóstico laboratorial confirmado, mas essa triagem de assintomáticos por meio de testes moleculares mostrou-se complexa, uma vez que a conduta em casos suspeitos varia em diferentes países. Esse desafio se torna ainda mais considerável na observação de casos pediátricos, que contribuem para grande parte dos portadores assintomáticos, exigindo maior atenção para evitar a transmissão^(23, 31). No entanto, os sintomas são mais evidentes em pacientes com testes moleculares positivos e com manifestações respiratórias e exames de imagem compatíveis com o diagnóstico de pneumonia. Os registros clínicos dos pacientes no início da infecção indicam que os sintomas mais comuns são febre, tosse, mialgia e fadiga, e também podem ser acompanhados por secreção respiratória, dor de cabeça, hemoptise e diarreia^(16, 19, 23).

Alguns sintomas iniciais se assemelham aos de outras infecções respiratórias virais, como *Norovirose* e *Influenza*. Dispneia e febre alta são sintomas que definem a principal diferença clínica entre a COVID-19 e o resfriado comum, que é acompanhado de congestão nasal, lacrimejamento, espirros e coriza, inicialmente hialina, mas que ao longo dos dias se torna amarelo-esverdeada. Por outro lado, quando comparada com a infecção por *Influenza*, a COVID-19 apresenta sintomas clínicos semelhantes, mas com maior proporção de evoluções para infecções graves e críticas, exigindo oxigenoterapia e suporte ventilatório^(32, 33).

Diferentes estudos mostram que cerca de 86% dos pacientes não apresentam gravidade da doença; apenas 14% necessitam de oxigenoterapia em uma unidade hospitalar e menos de 5% desse grupo necessitam de terapia intensiva⁽³⁴⁾. Lu *et al.* (2020)⁽³⁵⁾ realizaram uma metanálise que envolvia a apresentação clínica de pacientes de diferentes estudos. Os principais sintomas foram: febre (88,3%); tosse (68,6%); mialgia ou fadiga (35,8%); expectoração (23,2%); dispneia (21,9%); cefaleia ou tontura (12,1%); diarreia (4,8%) e vômitos ou náuseas (3,9%).

A maioria dos pacientes progride com um bom prognóstico. É essencial destacar que em idosos ou indivíduos com comorbidades anteriores, como diabetes, doenças cardiovasculares e renais, a COVID-19 pode progredir de forma mais agressiva, com pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) além de disfunção cardíaca, hepática e renal^(5, 36).

Pacientes com sinais e sintomas como febre alta, taquipneia e dispneia, além de indicações clínicas da gravidade exigem maior atenção da equipe médica⁽²³⁾. A progressão dos primeiros sintomas de COVID-19 para sepse é lenta, e o envolvimento extrapulmonar é caracterizado principalmente por insuficiência cardíaca refratária e danos nos rins, levando cerca de 25% desses pacientes críticos à terapia renal substitutiva^(28, 37). A acentuada evolução para sepse e choque séptico também é citada na literatura e pode atingir uma taxa de incidência superior a 50% em pacientes críticos, como descrito por Zhou *et al.* (2020)⁽³⁸⁾, demonstrando a capacidade intrínseca da SARS-CoV-2 de levar à sepse, principalmente quando agravada por infecções secundárias.

Portanto, o uso de ferramentas de triagem, como a avaliação sequencial de falências de órgãos (SOFA), auxilia no diagnóstico e na administração precoces da condição do paciente na admissão hospitalar, favorecendo a melhoria dos resultados clínicos^(38, 39). Em estudo anterior, o escore SOFA no primeiro dia de hospitalização dos indivíduos que não sobreviveram foi, em média, seis pontos (variação de 4 a 8), enquanto os pacientes que sobreviveram apresentaram média de quatro (variação de 3 a 4). Isso evidencia o potencial preditivo de mortalidade de critérios clínicos e laboratoriais inespecíficos, porém altamente presuntivos, que compõem esse índice⁽²⁸⁾.

Embora menos descrita nos casos relatados, a presença de hiposmia/anosmia e hipogeusia/ageusia em pacientes sem rinorreia ou congestão nasal vem ganhando destaque, o que aumenta a possibilidade de comprometimento neurológico direto pela SARS-CoV-2, embora sejam necessários mais estudos para tal afirmação⁽⁴⁰⁾.

A frequência estimada dos sintomas e a evolução da COVID-19 na população em geral é ilustrada na **Figura 1**.

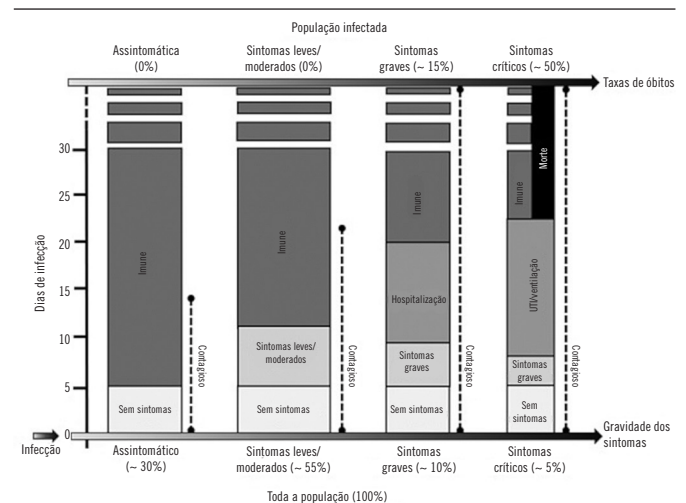


FIGURA 1 – Sintomas e evolução da COVID-19

Fonte: baseado em Guan WJ, et al., 2020⁽⁴¹⁾; adaptado de DASA, 2020⁽⁴²⁾.

UTI: unidades de terapia intensiva.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL – EXAMES INESPECÍFICOS E ESPECÍFICOS

O laboratório clínico é uma ferramenta importante e essencial para o diagnóstico, o acompanhamento e a evolução, bem como para o prognóstico de qualquer patologia ativa ou não. Na pandemia de COVID-19, foi relatado o envolvimento de vários biomarcadores como indicadores do estado atual da doença, enquanto outros provaram ser marcadores prognósticos úteis. Achados laboratoriais gerais na infecção por SARS-CoV-2 indicam, geralmente, leucocitose ou leucopenia, com linfopenia acentuada nos estágios iniciais da doença, além de presença de neutrofilia, que tem sido relacionada com um prognóstico desfavorável^(26, 41, 43).

As alterações laboratoriais mais frequentes em pacientes com COVID-19 são aumento de 75%-93% da proteína C reativa (PCR) com diminuição da albumina sérica em 50%-98% e contagem total de leucócitos com considerável variação, conforme relatos na literatura, por vezes aparecendo alta ou diminuída, mas com evidente presença de linfopenia (35%-75%). Há também diminuição da hemoglobina de cerca de 41% a 50% e aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) em 15%-85%, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) de cerca de 8%-37% e lactato desidrogenase (LDH) em aproximadamente 12%⁽⁴⁴⁾.

Os valores dos biomarcadores relacionados com infecção, incluindo PCR, procalcitonina (PCT) e VHS, aumentam gradualmente à medida que o estado clínico se deteriora, além de dímero-D, creatina quinase (CK), fração MB da creatina quinase (CK-MB), LDH, ALT, AST, ureia, creatinina, troponina cardíaca e proteína amiloide sérica A (SAA)^(11, 44-48).

Por fazer parte da cascata inflamatória envolvida na patogênese da COVID-19, a interleucina-6 sérica (IL-6) também aumenta de acordo com a progressão da SARS⁽⁴⁹⁾. Na primeira semana, a doença pode evoluir para pneumonia, doença respiratória e até morte. Essa progressão está associada ao aumento extremo de citocinas inflamatórias, incluindo interleucinas 2 (IL-2), 7 (IL-7) e 10 (IL-10), respectivamente, fator estimulador de colônias granulocitárias (GCSF), proteína induzida por interferon gama de 10 kDa (IP-10), proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), proteína inflamatória de macrófago-1 α (MIP-1 α) e fator de crescimento transformante alfa (TGF α)⁽⁵⁰⁾. Nas unidades de terapia intensiva (UTI), os pacientes apresentam altos níveis plasmáticos dessas citocinas (IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP-10, MIP-1 α e TGF α)⁽⁵⁾. As características laboratoriais da COVID-19 em pacientes de UTI incluem linfopenia com depleção de linfócitos CD4 e CD8, tempo prolongado de protrombina (PT), LDH, dímero-D, PCR, transaminases e aumento de citocinas – esses

aumentos são maiores do que os encontrados em pacientes não internados em UTI. As anormalidades laboratoriais foram semelhantes às observadas anteriormente em indivíduos com infecção por SARS-CoV e MERS-CoV⁽⁴⁷⁾.

Outro marcador sistêmico proposto é a relação plaquetas/linfócitos (RPL), cujo valor prognóstico foi associado ao tempo de internação hospitalar e aos resultados dos casos⁽⁵¹⁾. Em casos graves, a redução da pressão parcial de oxigênio (PaO₂) e da relação [PaO₂/fração inspirada de oxigênio (FiO₂)] também foi observada^(47, 48). Além disso, um parâmetro inovador chamado amplitude de distribuição de monócitos (MDW) aumentou significativamente em todos os pacientes com COVID-19, especialmente naqueles em piores condições clínicas. Para fins prognósticos, observa-se que os valores de LDH, AST, ALT, bilirrubina total, creatinina, troponina cardíaca, dímero-D, PT, PCT e PCR aumentam enquanto a albumina sérica diminui⁽⁴⁴⁾. A quantificação da PCT sérica com titulações seriadas tem sido usada para indicar coinfeção bacteriana em pacientes com COVID-19. A coinfeção leva a uma maior gravidade da condição do paciente, e a concentração de PCT pode indicar as opções terapêuticas mais apropriadas desde o início do quadro, mas são necessários mais estudos para apoiar essa abordagem^(52, 53).

Vários artigos propuseram possíveis correlações entre os achados laboratoriais e a potencial gravidade da COVID-19, como a relação entre hipoalbuminemia, linfopenia, altos níveis de PCR, dímero-D, LDH e maior ocorrência de SRAG, assim como uma carga viral maior associada à gravidade da doença; mas essas informações e correlações não são uniformes, o que exige evidências ainda mais significativas para seu uso clínico^(5, 35, 37, 38).

O teste de detecção de ácido nucleico viral é a principal técnica para diagnóstico laboratorial e é essencial no contexto atual da pandemia pelo novo CoVs. A RT-PCT é considerada padrão-ouro para identificação viral em pacientes com sintomas clínicos na fase aguda da doença, fazendo parte de diferentes protocolos de triagem em casos suspeitos^(3, 54-56). Esse método se baseia na amplificação de ácidos nucleicos, e as amostras para essa análise são provenientes, principalmente, de suabes nasais e orofaríngeos, ou escarro, secreção traqueal e lavagem broncoalveolar em pacientes críticos⁽³⁾. No entanto, a implementação do protocolo da RT-PCR requer uma estrutura tecnológica aprimorada e adequada para sua execução, além de fatores interferentes pré-analíticos, como coleta, transporte e armazenamento de amostras, que, quando executados de forma inadequada, podem resultar em erros nas análises laboratoriais^(3, 54, 56).

Em relação aos exames laboratoriais para avaliação de casos suspeitos com probabilidade de infecção ou detecção epidemiológica de indivíduos que tiveram contato com algum

caso confirmado de COVID-19, a RT-PCR deve ser utilizada, mesmo em indivíduos que sejam assintomáticos ou oligossintomáticos. Quando os resultados são conflitantes, uma nova amostra deve ser coletada e, a partir desse material, o sequenciamento do RNA viral deve ser realizado, ou a amplificação do material genético, utilizando o teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT), para proporcionar um resultado confiável^(3, 56).

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que a técnica de RT-PCR seja realizada entre o terceiro e o nono dia após o início dos sintomas, pois, nessa fase, é possível encontrar maior carga viral. Entretanto, a coleta de amostras pode ser aceitável se realizada até o décimo dia. Estudos mostram que após o sétimo dia, a positividade da RT-PCR começa a cair, chegando a 45% entre os dias 15 e 39 após o início dos sintomas (**Figura 2**). Devido à alta sensibilidade e especificidade dessa técnica, resultados positivos confirmam a infecção na presença epidemiológica da pandemia. Investigações complementares adicionais e resultados laboratoriais positivos na presença de sinais e sintomas não são necessários. Resultados falso-negativos são possíveis devido a vários fatores, como coleta de amostras em um estágio muito inicial, coleta, armazenamento ou transporte inadequado de amostras, além de razões inerentes ao teste, como mutações virais ou presença de fatores inibitórios para o método de PCR⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

Os testes imunológicos ainda estão em desenvolvimento e validação para permitir sua inserção como ferramenta diagnóstica confiável e mais fácil de usar dinamicamente conforme a pandemia prossegue. Fatores individuais em relação à resposta imunológica dependem do paciente e das características do antígeno utilizado, e o aumento de anticorpos pode ser precoce ou tardio, dependendo do paciente (Figura 2). A literatura científica discute que a resposta imune ao novo CoV ainda é bastante limitada. Os relatos indicam que os anticorpos de imunoglobulina da classe A (IgA) e classe M (IgM) têm uma detecção sorológica média por volta do sétimo dia após o início dos sintomas, seguido por um aumento nos níveis de imunoglobulina da classe G (IgG), simultaneamente. O valor preditivo negativo desses testes é baixo quando realizado na fase aguda da infecção, o que significa que os resultados negativos não descartam a doença; portanto, esses indivíduos podem estar infectados, sendo fonte de contaminação para outras pessoas. Em relação aos resultados positivos dos testes, eles apresentam altos valores preditivos^(3, 16, 54, 57-59).

Vários estudos indicaram o papel e as características da análise sorológica na infecção por SARS-CoV-2. Segundo alguns autores, a produção de IgM e IgA contra a proteína antigênica S (proteína presente na espícula viral) e N (proteína estrutural do nucleocapsídeo helicoidal) ocorre em média sete dias após o início dos sintomas e, logo após, a IgG pode ser detectada quase simultaneamente à IgM, mas não há necessariamente uma

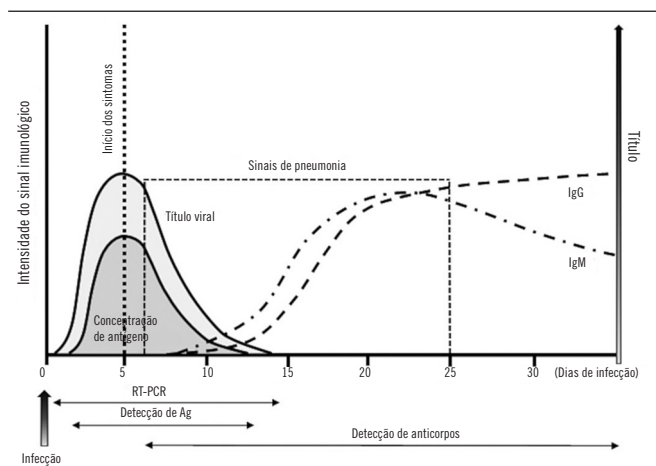


FIGURA 2 – Evolução clínica e laboratorial da COVID-19

Fonte: adaptado de Setburaman N, et al., 2020⁽⁶¹⁾.

RT-PCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real; IgM: imunoglobulina classe M; IgG: imunoglobulina classe G; Ag: antígeno.

diminuição na carga viral. Esses indivíduos ainda podem estar infectados e disseminando potencialmente o vírus^(52, 54, 60).

Em geral, os testes imunológicos não devem desempenhar um papel na triagem ou no diagnóstico de pacientes com apresentação clínica recente, e seu uso é destinado a indivíduos hospitalizados com uma condição não tão recente e ao diagnóstico de profissionais de saúde (sintomáticos a partir do 7º dia do início dos sintomas) para facilitar a dinâmica de afastamentos e retornos à força de trabalho em saúde. No entanto, deve ficar claro que resultados negativos não excluem a doença^(54, 60).

A **Tabela** abaixo estabelece um padrão de sensibilidade do teste após o início dos sintomas.

TABELA – Testes de sensibilidade em relação aos dias após o início dos sintomas

Teste SARS-CoV-2	Dia após o início dos sintomas		
	1-7	8-14	15-36
RNA por RT-PCR	67%	54%	45%
Anticorpos totais	38%	90%	100%
IgM	29%	73%	94%
IgG	19%	54%	80%

Fonte: adaptado de Zhao J, et al., 2020⁽⁵⁹⁾.

SARS-CoV-2: síndrome respiratória aguda – coronavírus-2; RNA: ácido ribonucleico; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real; IgM: imunoglobulina classe M; IgG: imunoglobulina classe G.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COVID-19 é uma doença extremamente contagiosa causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 e foi considerada pela OMS uma pandemia mundial em 2020. Entre indivíduos suscetíveis, ela pode levar a consequências potencialmente fatais.

A taxa de casos fatais varia globalmente e está perto de 6,9% entre os indivíduos diagnosticados no início de maio de 2020, de acordo com fatores como idade, estado imunológico, condições sociais e de higiene e acessibilidade aos cuidados de saúde⁽⁶²⁾. É importante considerar o subdiagnóstico e a subnotificação, especialmente em países de baixa renda, pois a taxa de mortalidade pode aumentar e distorcer a curva de distribuição de acordo com a quantidade de testes que um determinado país realizou.

A disseminação da SARS-CoV-2 ocorre com maior frequência em indivíduos sintomáticos ou assintomáticos leves/moderados, que podem transmitir o vírus sem conhecimento⁽³⁰⁾. Uma proporção menor de pacientes infectados tem uma apresentação grave de COVID-19, mas nessa população a mortalidade é maior do que nos pacientes clinicamente mais leves^(30, 62).

As manifestações clínicas iniciais se assemelham às infecções por *Norovírus* e *Influenza*, porém o envolvimento pulmonar é semelhante ao das infecções complicadas por influenza H₁N₁, SARS e MERS-CoV^(23, 32, 33). Muitos parâmetros laboratoriais inespecíficos são alterados durante o curso da infecção por COVID-19, mas alguns demonstram valor prognóstico para monitorar a evolução da doença, revelando valor adicional, além da presença de SARS-CoV-2 ou do diagnóstico clínico ou da avaliação do estado imunológico em exames específicos. Assim, a análise laboratorial tem um papel fundamental na definição do diagnóstico, na avaliação do desenvolvimento e na previsão mais precisa do prognóstico dos pacientes com COVID-19. Além disso, é importante salientar que as investigações laboratoriais são a base dos estudos epidemiológicos, orientam as estratégias governamentais mais eficazes relacionadas com a saúde e fornecem subsídios para as decisões médicas baseadas em evidências.

A positividade da RT-PCR e a soroconversão podem variar em diferentes grupos de indivíduos infectados, incluindo a grande população de pacientes assintomáticos, na qual podem haver casos subdiagnosticados e subnotificados. Apesar de vários artigos oportunos sobre a COVID-19 e seus mecanismos fisiopatológicos, muitas questões permanecem em aberto, principalmente sobre os potenciais padrões de resposta imunológica a longo prazo em indivíduos com diferentes apresentações clínicas e laboratoriais,

incluindo casos sintomáticos ou assintomáticos, e sobre a aplicabilidade dos exames laboratoriais de acordo com a fase da infecção.

Para vigilância epidemiológica, é necessário coletar amostras clínicas para detecção viral ou resposta imune em larga escala para definir uma situação real dessa doença em todo o mundo. Devido aos elevados custos da testagem em massa, o uso racional de ferramentas de laboratório é fundamental. Por meio de uma abordagem clinicamente útil na triagem de indivíduos suspeitos, foi elaborado um guia para interpretação dos marcadores diagnósticos utilizados na detecção de COVID-19 com o intuito de orientar os médicos para o uso racional dos exames específicos. O diagrama da aplicabilidade dos biomarcadores de laboratório está detalhado na **Figura 3**.

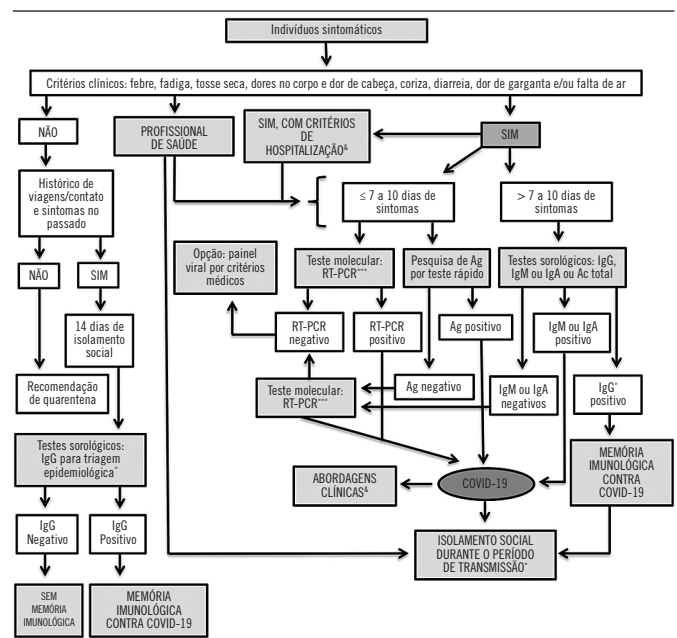


FIGURA 3 – Abordagem laboratorial de indivíduos suspeitos de COVID-19

Fonte: elaborada pelos autores.

IgM: imunoglobulina classe M; IgA: imunoglobulina classe A; IgG: imunoglobulina classe G; Ac: anticorpos; Ag: antígeno; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real; **período de transmissão: cinco a mais de 25 dias – critérios médicos; ***teste rápido – point-of-care; ****teste padrão-ouro; *com RT-PCR negativo; *: critérios locais e médicos.

REFERÊNCIAS

- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*. 2019; 16: 69. DOI: 10.1186/s12985-019-1182-0.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) [Atualizado em 20 de mar de 2020]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.

- World Health Organization (WHO). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance. Reference: WHO/COVID-19/laboratory/2020.5, 19 March 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117> [acessado em: 1 abril 2019].
- Gorbalenya AE, Baker SC, Barik RS, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiol*. 2020, 5: 536-44. Disponível

- em: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117> [acessado em: 1 abril 2019].
5. Guo Y, Cao Q, Hong Z, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res.* 2020, 7: 11. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0.
 6. Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(2): 539-42.
 7. Zhu NA, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; publicação online 24 de fevereiro. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
 8. World Health Organization (WHO). Update 49 – SARS case fatality ratio, incubation period. Reference: emergencies preparedness, response, 7 May 2003. Disponível em: https://www.who.int/csr/sars/archive/2003_05_07a/en/ [acessado em: 7 abril 2020].
 9. World Health Organization (WHO). New case of laboratory-confirmed SARS in Guangdong, China – update 5. Reference: emergencies preparedness, response, 31 January 2004. Disponível em: https://www.who.int/csr/don/2004_01_31/en/ [acessado em: 7 abril 2019].
 10. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Original early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus – infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020. Publicação online 29 janeiro. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
 11. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020. Publicação online 2 janeiro; 395: 507-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 12. G X-Y, Li J-L, Yang X-L, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013; 503: 535-38. DOI: 10.1038/nature12711.
 13. Du Z, Xu X, Wu Y, et al. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(6). DOI: 10.3201/eid2606.200357.
 14. Wu JT, Leung K, Bushman M, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nature Med.* 2020. Published online March 19. DOI: 10.1038/s41591020-0822-7.
 15. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270-73. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
 16. Boletim epidemiológico no. 5. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – COE COVID-19, 13/03/2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/21/2020-03-13-Boletim-Epidemiologico-05.pdf> [acessado em: 7 abril 2020].
 17. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020. Published online March 17. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
 18. Kampf G, Todt D, Pfaender S. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020; 104: 246-51. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
 19. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 20. Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. *CCDC Weekly;* 2(x): 1-10.
 21. Dowd JB, Rotondi V, Andriano L, et al. Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. *MedRxiv.* 2020; p. 1-17. Published online March 15. DOI: 10.1101/2020.03.15.20036293.
 22. Wu Z, McGoogan JM. 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.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.264.
 23. Organização Pan Americana de Saúde (OPAS). Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:COVID19&Itemid=875 [acessado em: 7 abril 2020].
 24. World Health Organization (WHO). WHO coronavirus disease (COVID-19). Reference: situation report – 113. 2020. Disponível em: <https://COVID19.who.int/> [acessado em: 14 maio 2020].
 25. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. COVID-19 – painel coronavírus 13/05/2020. Disponível em: <https://www.COVID.saude.gov.br> [acessado em: 14 maio 2020].
 26. He S, Tang S, Rong L. A discrete stochastic model of the COVID-19 outbreak: forecast and control. *Math Biosci Eng.* 2020; 17(4): 2792-804. DOI: 10.3934/mbe.2020153.
 27. Liu Q, Liu Z, Zhu J, et al. Assessing the global tendency of COVID-19 outbreak. *MedRxiv.* 2020; 1-18. Publicação online 29 março. DOI: 10.1101/2020.03.18.20038224.
 28. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet.* 2020. Publicação online 21 fevereiro. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
 29. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Reference: situation report – 46, 6 March 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> [acessado em: 7 abril 2020].
 30. Lai CC, Liu YH, Wang YC, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
 31. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020. Published online March 18: 1-3. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
 32. World Health Organization (WHO). Q&A: similarities and differences – COVID-19 and influenza. Reference: Newsroom/Q&A Detail, 17 March 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-similarities-and-differences-COVID-19-and-influenza>. [acessado em: 15 abril 2020].
 33. Ministério da Saúde (Brazil). Quais são os sintomas. Reference: coronavírus – COVID-19. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>. [acessado em: 15 abril 2020].
 34. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Reference: interim guidance, 13 March 2020. Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). [acessado em: 15 abril 2020].
 35. Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 1: 1-12. DOI: 0000-0002-6373-2263.

36. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China: life sciences*. 2020; 63(3): 364-74. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8.
37. Thomas-Rüddel D, Winning J, Dickmann P, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020 [Coronavirus disease 2019“ (COVID-19): update für Anästhesisten und Intensivmediziner März 2020] [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. *Anaesthesist*. 2020; 1-10. DOI: 10.1007/s00101-020-00760-3.
38. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Lancet*. 2020; 395: 1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
39. Napolitano LM. Sepsis 2018: definitions and guideline changes. *Surg Infect*. 2018; 19(2): 117-25. DOI: 10.1089/sur.2017.278.
40. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. [Publicação online 10 abril 2020]. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
41. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; Publicação online 28 fevereiro. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
42. Campana GA, Levi JE, Chebabo A, et al. COVID-19 – recomendações de uso de exames laboratoriais. Versão 1.0 de 28/03/2020. Disponível em: <https://www.dasa.com.br/informes>. [acessado em: 24 abril 2020].
43. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(10): 1753-66. DOI: 10.7150/ijbs.45134.
44. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020. [Publicação online ahead of print, 3 março 2020] DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.
45. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 469-73. DOI: 10.1080/22221751.2020.1732837.
46. Li H, Xiang X, Ren H, et al. Serum amyloid A is a biomarker of severe coronavirus disease and poor prognosis. *J Infect*. 2020; 80(6): 646-55. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.035.
47. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; E1-E9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
48. Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Internal Med*. 2020. [Published online March 27, 2020]. DOI: 10.1111/joim.13063.
49. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 2020. [Publicação online 3 abril 2020]. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.002.
50. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatrics*. 2020; 87(4): 2810-86. DOI: 10.1007/s12098-020-03263-6.
51. Qu R, Ling Y, Zhang Y-H-Z, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020; 1-9. DOI: 10.1002/jmv.25767.
52. Galli C, Plebani M. Clinical laboratory and SARS-CoV-2 infection: where do we stand? *Clin Chem Lab Med*. 2020. [Publicação online ahead of print, 24 março 2020]. DOI: 10.1515/cclm-2020-0372.
53. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 505: 190-91. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
54. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial – SBPC/ML. Métodos laboratoriais para diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2. Referência: recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 3 April 2020. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2020/04/MetodosLaboratoriaisDiagnosticoSARS-CoV-2.pdf>. [acessado em: 23 abril 2020].
55. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020; 30(3): 313-24. DOI: 10.4014/jmb.2003.03011.
56. World Health Organization (WHO). Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. Interim guidance. Referência: WHO/2019-nCoV/lab_testing/2020.1, 21 March 2020. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf. [acessado em: 24 abril 2020].
57. Ministério da Saúde (Brasil). Vigilância integrada de síndromes respiratórias agudas doença pelo coronavírus 2019, influenza e outros vírus respiratórios. Referência: Guia de Vigilância Epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/06/GuiaDeVigiEp-final.pdf>. [acessado em: 23 abril 2020].
58. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 747-56. DOI: 10.1080/22221751.2020.1745095.
59. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa344. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/cid/ciaa344.
60. Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, et al. The laboratory diagnosis of COVID-19 infection: current issues and challenges. *J Clin Microbiol*. 2020. [Manuscrito aceito pelo JCM, publicado online em 3 abril 2020]. DOI: 10.1128/JCM.00512-20.
61. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020. [Publicado online 6 maio 2020]. E1-E3. DOI: 10.1001/jama.2020.8259.
62. World Health Organization (WHO). WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Referência: WHO (COVID-19) homepage, 12 May 2020. Disponível em: <https://COVID19.who.int/>. [acessado em: 12 maio 2020].

AUTOR CORRESPONDENTE

Analucia Rampazzo Xavier  0000-0003-4501-1857
e-mail: analucixavier@id.uff.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.