



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**EDSON WANDER DE FARIAS DOS SANTOS**

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL DO COVID-19 NO BRASIL: ASPECTOS  
CLÍNICOS, SOROLÓGICOS E MOLECULARES.**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado em formato de artigo  
científico ao UniCEUB como  
requisito final para a conclusão do  
curso de bacharelado em  
Biomedicina, orientado pelo  
professor doutor Bruno Silva  
Milagres

**Brasília  
2020**

## **DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL DA COVID-19 NO BRASIL: ASPECTOS CLÍNICOS, SOROLÓGICOS E MOLECULARES.**

Edson Wander de Farias dos Santos<sup>1</sup>

Bruno Silva Milagres<sup>2</sup>

### **Resumo**

Esta revisão bibliográfica tem por objetivo caracterizar e discutir sobre o novo coronavírus com seus aspectos clínicos, sorológicos e moleculares, para o diagnóstico clínico e laboratorial de forma precoce. Desde 2019 o mundo vem enfrentando grandes desafios no âmbito da saúde e uma crise econômica, devido a pandemia iniciada a princípio como um surto na china, esforços foram feitos em uma guerra no combate a COVID-19, seu agente etiológico o SARS-CoV-2 foi identificado e os estudos e pesquisa foram intensificados para o desenvolvimento de vacinas e de drogas que combatam a ação do vírus, e até mesmo pesquisa com drogas já existentes para o tratamento, sua disseminação é rápida, sendo a transmissão feita de forma direta de pessoa para pessoa por meio de secreções respiratórias como gotículas de espirros ou aerossóis, mas também indireta por meio fômite, os sintomas podem variar como as de um leve resfriado até insuficiência respiratória, problemas cardíacos, no sistema digestivo e no sistema nervoso central. Nesse contexto os órgãos de saúde vem elaborando estratégias para conter o avanço da doença e aumento dos números epidemiológicos, no Brasil a letalidade giram em torno de 5%, com mais de 163 mil mortos e passando de 6 milhões de casos confirmados até o momento, e estes números crescem, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o distanciamento social e higiene pessoal como melhor forma de prevenção.

**Palavras-Chave: COVID-19. SARS-CoV-2. diagnóstico clínico, laboratorial.**

<sup>1</sup> Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

<sup>2</sup> Biólogo, Mestre em Medicina Preventiva e Pós-Doutor em Biologia Celular e Molecular - Professor do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

## **COVID-19 CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS IN BRAZIL: CLINICAL, SERUM AND MOLECULAR ASPECTS**

### **Abstract**

This bibliographic review aims to characterize and discuss about the new coronavirus with its clinical, serological and molecular aspects, for early clinical and laboratory diagnosis. Since 2019 the world has been facing major health challenges and an economic crisis due to the pandemic that started as an outbreak in China, efforts were made in a war to combat COVID-19, its etiological agent SARS-CoV-2 has been identified and studies and research have been intensified for the development of vaccines and drugs to combat the action of the virus and even research with existing drugs for treatment, its dissemination is rapid, with direct transmission from person to person. person through respiratory secretions such as droplets from sneezing or aerosols, but also indirectly through fomit, symptoms can range from a mild cold to respiratory failure, heart, in the digestive system and central nervous system problems. In this context, health agencies have been developing strategies to contain the spread of the disease and increase in epidemiological numbers. In Brazil, lethality is around 5%, with more than 163 thousand deaths and close to 6 million confirmed cases, and these numbers are growing, the World Health Organization (WHO) recommends social distance and personal hygiene as the best form of prevention.

**Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. clinical diagnosis, laboratory.**

## 1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença respiratória, que no ano de 2019 teve seus primeiros casos registrados na China, tem como agente etiológico o Coronavírus SARS-CoV-2 (segunda síndrome respiratória aguda grave por coronavírus), que recebeu esse nome por poder causar uma síndrome respiratória aguda grave, que deu início aos casos atuais, apesar de terem surgido outros surtos anteriores relacionados aos coronavírus, e existirem muitas espécies semelhantes, o vírus causador da pandemia atual e que provocou uma crise de saúde mundial, é um novo agente da família Coronavírus (NCoV), o SARS-CoV-2 (MIRANDA et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou em 30 de janeiro, estado de emergência de saúde pública de interesse internacional (PHEIC na sigla em inglês), o até então surto de COVID-19, posteriormente em 11 de março o que era considerado epidemia, também foi declarado como pandemia mundial (BRASIL; OMS, 2020). No Brasil o primeiro caso para COVID-19 teve início em 26 de fevereiro de 2020, em referência a um paulistano recém chegado da Itália. Após apenas 11 dias do primeiro caso foram confirmados 25 contaminados (MACEDO et al., 2020; OMS, 2020).

A SARS (síndrome respiratória aguda grave) é uma doença causada pelos coronavírus (CoV), sendo 5 os principais tipos de CoV com maior representatividade, e que tem importância médica por causarem doença leve ou grave ao ser humano (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV e o SARS-CoV-2), temos os MERS-CoV, SARS-CoV e o SARS-CoV-2 com maior potencial de agravo. Em uma linha do tempo mais recente sobre os Coronavírus, foi notificado a Organização Mundial da Saúde no fim de dezembro, que havia incidência de muitos casos de pneumonia em humanos de etiologia não conhecida, na cidade de Wuhan província de Hubei na China, posteriormente descobriu-se que essa doença foi causada pelo SARS-CoV-2, assim então batizado de novo coronavírus (nCoV) (CDC, 2020; OMS, 2020).

Há muitas especulações sobre o surgimento do novo Coronavírus e a patologia COVID-19, e de como tenha chegado ao ser humano, entretanto as mais aceitas são de que tenha ocorrido uma infecção de um animal consumido na China ou do contato com morcegos que são hospedeiros naturais do coronavírus, assim infectando o homem de maneira zoonótica (CDC, 2020).

O SARS-COV-2 faz parte de uma grande família com milhares de agentes etiológicos, estes são vírus já conhecidos pelo meio científico e que estão há muito tempo em circulação,

geralmente causam apenas doenças leves a moderadas (MORALES, 2020).

Entretanto nos últimos 20 anos já haviam ocorrido surtos de coronavírus, os primeiros em 2002 e 2003 no sul da China, causado por uma agente etiológico com maior variação genética em comparação com o vírus atual, assim denominado por causar uma síndrome respiratória aguda grave, como SARS-CoV e a origem de seu agente etiológico ainda permanece desconhecida, mas suspeita-se que a infecção também foi zoonótica originando-se de morcegos (LI et al., 2020).

Mais tarde em 2012 surge em países do oriente médio, como Jordânia e Arábia Saudita, a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), que também seria notificada na Inglaterra e teria o nome de coronavírus humano Inglaterra 1, outros nomes também foram usados como betacoronavírus humano, até que o Grupo de Estudo de Coronavírus (CSG) do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, para facilitar a comunicação da comunidade científica junto com a OMS, chegou ao consenso de nomear como MERS-CoV (DE GROOT et al., 2013). Acredita-se que esse novo vírus tenha surgido também por infecção zoonótica, do homem em contato com camelos e dromedários e do contato destes com morcegos (SAQIB et al., 2017).

De modo geral, acredita-se que estes 3 novos coronavírus surgiram a partir de reservatórios animais como morcegos, porcos, gatos, camelos e animais silvestres que são culturalmente consumidos pelo homem, principalmente em países da Ásia como a China através de spillover. Em síntese, das espécies de coronavírus que existem, três são causadores de doenças graves, sendo O SARS-CoV descoberto em 2002, porém este não apareceu mais desde 2004, temos também o MERS-CoV identificado em 2012 e foi passado do camelo para o homem, e finalmente o SARS-CoV-2 que é causador da pandemia atual pela doença chamada de novo coronavírus 2019 (COVID-19) (NIH, 2020).

Hoje essa pandemia já chega a números alarmantes com crescimento exponencial e chegando a mais de 188 países e regiões, deixando milhões de mortos e doentes, assim alcançando um alto número de letalidade e morbidade respectivamente (JHU, 2020).

A COVID-19 teve sua transmissão se apresentando no início, principalmente pelo contato direto de pessoa a pessoa, principalmente por gotículas, meio fômite e falta de conhecimento sobre a história natural da doença (CARVALHO et al., 2020). Por ser uma doença de fácil transmissão, e por conta no limitado número de leitos em hospitais, provocou grande preocupação nos órgãos de saúde, assim buscando ter um atraso da curva epidemiológica da doença, relacionada a taxa de transmissão por contato social e uma consequente sobrecarga dos hospitais, muitos pacientes são acompanhados em casa (ALMEIDA et al., 2020).

Os números cresceram de maneira exponencial em quase o mundo todo, tendo uma curva de crescimento contínua e que foi estabilizando em números muito altos chegando ao seu pico e depois diminuindo gradativamente de forma decrescente, mas com a possibilidade de uma segunda onda mundial com aumento dos casos, alguns países tiveram uma curva de crescimento posterior da COVID-19 como o Brasil, que vem estabilizando os números, passando de 6 milhões de casos confirmados e 173 mil óbitos, chegando a um percentual de letalidade de 5,0% de letalidade (BRASIL, 2020; OMS, 2020).

Neste contexto, este trabalho de conclusão de curso, tem por objetivo caracterizar, descrever e discutir o novo coronavírus com seus aspectos clínicos, sorológicos e moleculares, para o diagnóstico clínico e laboratorial de forma precoce.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

Para realização deste trabalho de conclusão de curso foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa da literatura, por meio do levantamento de periódicos científicos indexados nas bases de dados: National Library of Medicine of United States of America (PubMed/MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (Scielo) e nos portais de dados: Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) e Organização Mundial da Saúde (OMS) e Ministério da Saúde do Brasil, sobre a COVID-19 seu agente etiológico SARS-CoV-2 e aspectos correlatos a esta doença.

Utilizou-se também a estratégia de busca manual em listas de referências dos artigos selecionados pela base de dados, com o objetivo de identificar artigos elegíveis e que poderiam não ter sido recuperados pela estratégia de busca. Os seguintes descritores, em língua inglesa, portuguesa e espanhola foram considerados: “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “2019nCoV”. Os artigos incluídos no estudo foram publicados entre janeiro e novembro de 2020, selecionados de acordo com o seu grau de relevância para a proposta dessa revisão. Como critério de exclusão, optou-se por evitar artigos repetidos, que não estivessem disponíveis na íntegra online, que ferissem os direitos humanos, que fossem de origem duvidosa ou que não se adequassem à temática do trabalho de revisão.

## **3 DESENVOLVIMENTO**

### **3.1 ASPECTOS CLÍNICOS, SOROLÓGICOS E MOLECULARES**

#### **3.1.1 OS CORONAVÍRUS E O NOVO COVID-19**

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus denominado SARS-CoV-2, sendo o agente etiológico chamado assim por ser representante dos coronavírus (CoV), é conhecido

pelo seu potencial de causar uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), e é a segunda SARS, que desenvolveu um surto na China e por isso é chamado de SARS-CoV-2, sendo que o primeiro SARS-CoV foi registrado como surto em 2002 na China, e posteriormente o MERS-CoV em 2012, no oriente médio (ZHOU et al., 2020).

Os três CoV fazem parte da ordem Nidovirales, estes são classificados em quatro gênero distintos que são os Alphacoronavírus (Alpha-CoV), Betacoronavírus (Beta-CoV), Gammacoronavírus (Gamma-CoV) e Deltacoronavírus (Delta-CoV), destes apenas Alphacoronavírus (Alpha-CoV), Betacoronavírus (Beta-CoV) tem capacidade de infectar mamíferos, enquanto Gammacoronavírus (Gamma-CoV) e Deltacoronavírus (Delta-CoV) tem capacidade de infectar apenas aves, de todos os CoV apenas uma variedade de Alphacoronavírus (Alpha-CoV) e Betacoronavírus (Beta-CoV) tem capacidade de infectar o ser humano, são eles os HCoV-229E e HCoV-NL63 que são os mais representativos do gênero Alpha-CoV, já os HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV e o SARS-CoV-2 são mais representativos do gênero Beta-CoV (FUNG et al., 2020).

O SARS-CoV-2 possui constituição morfológica e bioquímica semelhante a dos outros CoV, assim podemos descrever a tanto constituição dos CoV, quanto a do SARS-COV-2 que é comum entre eles, os CoV possuem RNA de fita simples com sentido positivo, tem um diâmetro que varia entre 60 e 140 nm, possuem um envelope protéico, constituído principalmente pela proteína E e não são segmentados, são formados por partículas que apresentam conformação espacial arredondadas ou ovais, podem apresentar normalmente uma conformação polimórficas, a sua superfície possui grandes projeções semelhantes à uma coroa, que ficam em evidência através da microscopia eletrônica, assim deu-se a origem do seu nome coroa, que tem origem e significado da palavra coroa (PRAJAPAT et al., 2020).

Essas estruturas em forma de coroa, são as grandes glicoproteínas que são como espículas de superfície, chamadas proteínas S, além disso os CoV possuem outras proteínas que dão suas características, essas são as proteínas hemaglutinina esterase (HE), que medeia o processo de ligação viral, as proteínas do nucleocapsídeo (proteína N), e as proteínas M que garante a manutenção da forma do envelope (BOSCH et al., 2003; JIN et al., 2020).

Bem antes dos três Cov que provocaram surtos e o SARS-CoV-2 que provocou a pandemia atual, já existiam outros Cov em circulação, que provocavam apenas infecções do trato respiratório superior, temos por exemplo os CoV HCoV-229E e HCoV-NL63 que provocam apenas patologias respiratórias leves, como um resfriado comum, não representando um grande problema para a saúde pública, já os SARS-CoV, MERS-CoV e os SARS-CoV-2 que apresentam muita semelhança filogenética e a capacidade de codificar proteínas não estruturais, como a protease do tipo papaína (PLpro), protease 3 do tipo

quimiotripsina (3CLpro), a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) e a helicase, todas essas proteínas são de suma importância para a replicação viral, além da proteína Spike ou proteína S que são comuns entre os três CoV, e transformam os três em vírus de notável importância médica, inclusive o SARS-CoV-2 que está causando toda essa devastadora pandemia mundial (FUNG et al., 2020; LIU et al., 2020; WU C. et al., 2020).

### **3.1.2 PATOGENIA E FISIOPATOLOGIA**

O SARS-CoV-2 é capaz de infectar uma grande variedade de animais incluindo o homem, sendo altamente patogênico, assim pode ocorrer naturalmente o spillover (transbordamento em português), que nesse contexto é a adaptação e a passagem do SARS-CoV-2 entre espécies e o homem, o SARS-CoV-2 é o terceiro coronavírus a transpor essa barreira entre espécies e contaminar o homem nos últimos 20 anos, sendo considerado assim um vírus de origem zoonótica, há pelo menos 7 espécies mais conhecidas de coronavírus capazes de provocar doenças respiratórias no homem, isso ocorre pelo fato do SARS-CoV-2 ser um vírus, que possui material genético composto por RNA e este possui uma capacidade muito maior de recombinação genética (VIEIRA, 2020).

O SARS-CoV-2 entra na célula através da ligação da proteína S (Spike), com as células que possuem o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), em seguida a proteína Spike sofre uma divisão, assim permitindo a endocitose do vírus, através da fusão da membrana viral com a da célula, posteriormente tornando possível a liberação do material genético viral no interior da célula humana, Isso desencadeia a produção de mediadores inflamatórios, aumentando as secreções e causando inflamação que dá origem às manifestações clínicas (SERRA, 2020; VIEIRA, 2020).

Em linhas gerais, o SARS-CoV-2 tem sua porta de entrada de infecção principalmente pelas vias aéreas superiores, a princípio podendo causar sintomas leves ou ser assintomático, podendo desenvolver a infecção por algumas vias posteriormente, se estabelecendo nos pulmões, podendo seguir para o trato digestivo, também para ambos ou até para outros órgãos, isso porque várias células do corpo possuem receptores para o SARS-CoV-2, como o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), em outros casos mais graves o vírus pode descer ao trato respiratório inferior, chegando aos pulmões por meio da árvore traqueobrônquica, assim infectando o epitélio ciliado e finalmente os pneumócitos, o receptor ECA2 é o principal receptor do SARS-CoV-2, entretanto o vírus também pode se ligar a células dendríticas, por meio de duas lectinas do tipo C expressas, sendo elas a DC-SIGN e a LSIGN e o receptor DPP4, estes podem ser encontrados em muitos tipos de células, como células epiteliais brônquicas não ciliadas, células endoteliais de vasos sanguíneos neste nível, células epiteliais alveolares e outras células epiteliais respiratórias superiores (VIEIRA, 2020).



O quadro de inflamação e infecção do paciente pode ser agravado pois há receptores ECA2 no sistema nervoso central, miocárdio, fígado e rins, também é o caso do receptor DPP4, que também pode ser encontrado nas células epiteliais do intestino delgado, do rim, do pâncreas, próstata e fígado e também em leucócitos ativados, um quadro de saúde mais grave pode ser desencadeado pela "tempestade de citocinas", que ocorre durante a fase aguda da doença, essa "tempestade de citocinas" ocorre decorrente a produção e liberação de citocinas e quimiocinas, assim estas são a causa do efeito patogênico, dentre elas podemos citar algumas interleucinas como: IL1B, IL1RA, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL12p70, IL13, IL15, IL17A, CCL11(Eotaxina), FGF2 básico, GCSF (CSF3), GMCSF (CSF2), IFN $\gamma$ , IP10 (CXCL10), MCP1 (CCL2), MIP1A (CCL3), MIP1B (CCL4), PDGFB, RANTES (CCL5), TNF $\alpha$  e VEGFA, assim essa quantidade enorme de citocinas e quimiocinas desencadeia a "tempestade de citocinas" (SERRA, 2020; VIEIRA, 2020).

Essas citocinas e quimiocinas provocam uma resposta inflamatória pulmonar, que é responsável pelo quadro de pneumonia viral, que é descrito na maioria dos casos de infecção do trato respiratório inferior, chegando a um processo inflamatório do endotélio dos vasos sanguíneos, tudo isso pode ser agravado por infecções oportunistas, sendo possíveis infecções bacterianas concomitantes a infecção viral, o que pode tornar o quadro clínico ainda mais grave. Pode haver complicações na microvasculatura, sendo esta afetada com uma endotelite, que é a inflamação do endotélio, assim mais citocinas inflamatórias são liberadas, posteriormente ocorre a produção de fibrina por meio de fibrinogênio, a microtrombose e a agregação plaquetária nos pulmões são consequentes, outros órgãos que possuem receptores do SARS-CoV-2 podem também ser afetados, daí a trombose em grandes vasos podem vir a ocorrer, ela também é chamada de coagulação intersticial disseminada ou coagulação intravascular disseminada, assim vasos sanguíneos e órgãos podem ser afetados gravemente levando a óbito (JUNIOR, 2020; SERRA, 2020).

Há uma complexidade na fisiopatologia da coagulopatia na infecção por SARS-CoV-2, causada pela inter-relação entre componentes da resposta imune inata, elementos celulares e plasmáticos do sistema hemostático, a produção de citocinas é induzida pelo sistema hemostático, junto ocorre a expressão do fator tecidual, acontece também o aumento de citocinas que acontece por causa da deterioração das trocas gasosas e da inflamação pulmonar, isto estimula a fibrinólise pulmonar e produz o aumento do dímero D, que pode ser detectado, sendo o aumento da expressão do fator tecidual é um importante ativador do sistema hemostático, a ativação de plaquetas e mais elementos leucocitários acabar por causar um desequilíbrio na produção de trombina, consequentemente há uma deposição de fibrina produzindo microangiopatia, e dano tecidual, há também aumento do dímero D por causa da degradação da fibrina, e assim se desenvolve uma trombocitopenia (SERRA, 2020).

Consegue-se observar isso nos resultados de autópsias iniciais, em que se pode observar coágulos dispersos em vários órgãos de forma ampla, podem ser encontrados coágulos de grandes vasos incluindo trombose venosa profunda, nas pernas, embolia pulmonar, coágulos no coração, nessa região também ocorre uma miocardite, derrames são causados por coágulos nas artérias, também são encontrados coágulos minúsculos em vasos sanguíneos, em órgãos espalhados pelo corpo inteiro, ocorrem também complicações como: arritmias cardíacas graves, choque, deterioração neurológica com comprometimento dos centros reguladores cardiorrespiratórios do tronco encefálico, com uma síndrome de lesão multiorgânica, o quadro clínico do paciente se torna grave com condições irreversíveis, assim levando a um inevitável óbito (DIAZ-RODRIGUEZ, 2020; SERRA, 2020).

Segundo os primeiros estudos apresentados no decorrer da doença, onde os casos que ocorreram desde do seu diagnóstico tiveram uma evolução em 17% a 29% para síndrome respiratória grave, além de um terço dos pacientes necessitam de admissão em unidades de terapia intensiva, 4% a 10% ventilação mecânica e (3%) oxigenação extracorpórea (ECMO), outras são o infarto agudo do miocárdio, insuficiência renal aguda e pneumonia (CARVALHO et al., 2020).

Em pacientes com a COVID-19 o vírus pode chegar a circulação do SNC causando danos epitelial, além das alterações na barreira hematoencefálica, chegando às células da glia e neurônios através de receptores da ECA2, outra possibilidade de invasão é por via neuronal trans-sináptica dos nervos olfativos, sendo que uma resposta inflamatória exacerbada, também pode provocar a quebra da integridade da barreira hematoencefálica (BRITO et al., 2020).

## **3.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL**

### **3.2.1 SINAIS E SINTOMAS**

O paciente infectado com o SARS-COV-2 e doente com COVID-19, tem normalmente manifestações clínicas que se manifestam ou não após o período de incubação, que é em média de 5 a 7 dias na grande maioria dos casos, podendo variar em média de 2 a 14 dias (GUAN et al., 2020).

Sendo assim, o paciente pode ser assintomático ou apresentar sinais e sintomas comuns de uma virose, como febre, tosse, fadiga, coceira ou dor de garganta, diarreia, pneumonia e sinais e sintomas relacionados à insuficiência respiratória, como falta de ar, sons respiratórios baixos, embotamento a percussão (o som ou percussão apresentado nos pulmões é monótono e não claro podendo haver fluido na área), com auxílio de uma ausculta para verificar o som dos pulmões, elevação e diminuição do tremor tátil da fala, isso causado

pela ação das citocinas pró-inflamatórias e inflamação exacerbada na tentativa de eliminar o vírus, em alguns casos é possível identificar com ajuda de uma ausculta pulmonar, outros sons como broncofonias e estertores úmidos, podendo o quadro clínico infeccioso ser caracterizado como leve, grave ou até crítico com choque séptico, falha respiratória e falência múltipla dos órgãos (CHAN et al., 2020; WU; MCGOOGAN, 2020).

Entretanto, há um quadro clínico leve na grande maioria dos pacientes, com exceção de pacientes do grupo de risco ou com alguma comorbidade, que pode ocasionar em uma demora maior para a remissão da doença, com internações prolongadas de 14 a 21 dias ou até levar a óbito, também não se pode descartar a infecção em pacientes sem febre, pois muitos foram diagnosticados sem apresentar o sinal (FUNG et al., 2020).

Nos casos respiratórios, ocorre um aumento do exsudato inflamatório alveolar e intestinal por conta da hipóxia, que induz um metabolismo anaeróbico, o SARS-CoV-2 provoca uma tempestade de citocinas, liberando esses fatores pró-inflamatórios interleucina (IL) 6, IL 12, IL 15 e o fator de necrose tumoral alfa, já as manifestações clínicas a encefalopatia, agitação, e sinais do trato corticoespinal, são mais presentes nas complicações neurológicas em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (MORIGUCHI et al., 2020).

O SARS-COV-2 é uma infecção respiratória aguda, e portanto tem sua principal fonte de disseminação as secreções do aparelho respiratório, como catarro, gotículas de espirros, aerossóis, com o contato direto com a pessoa ou paciente infectado, com ou sem sem sintomas, assim sendo considerada a patologia de transmissão direta, isto é, de pessoa para pessoa, embora já tenha sido encontrado o vírus em amostra de swab retal e sangue, assim sugerindo outras vias de transmissão, somada a letalidade, virulência e velocidade de disseminação, demonstram o porquê da preocupação do mundo inteiro e dos órgãos de saúde quanto a essa doença (FAN et al., 2020).

Entretanto, as chances de disseminação por meio de pacientes assintomáticos é descrita como baixa, mas sabe-se que a principal forma de contágio, se dá entre pessoas da mesma família ou em ambiente de trabalho, no grupo de pessoas que fazem parte do que é chamado de trabalho essencial, ou na linha de frente no combate ao COVID-19, por profissionais de saúde, sendo que também o contato com objetos, superfícies ou qualquer meio fômite traz alto risco de contaminação indireta a qualquer pessoa (VAN DOREMALEN et al., 2020).

Estudos realizados em relação ao SARS-COV-2, relatam que foi constatado que o vírus pode permanecer infeccioso e viável por até 3 horas, em gotículas e aerossóis dispersados no ambiente por pacientes infectados, caracterizando uma transmissão indireta, a maior ou menor chance de contágio por meio fômite, se dá por aspectos como quantidade

e espessura da secreção liberada, e do local e tipo de superfície onde o material é secretado, portanto assim definindo o tempo variável de sobrevivência do vírus, fora de um organismo vivo de um indivíduo como o ser humano. O novo coronavírus pode permanecer viável em madeira, papelão, vidro, sendo que podemos destacar o aço inoxidável e o plástico como superfícies que prolongam a sobrevivência, podendo estar até 72 horas viável para uma infecção (ZHANG et al., 2020; CDC, 2020).

A OMS e os governos adotam um distanciamento interpessoal físico padrão de 1 a 2 metros, isso porque foi comprovado por estudos, que gotículas que disseminam o SARS-CoV-2 estão ao redor do nariz e boca, por onde pode-se propagar o vírus em uma distância maior, dependendo da situação de maior ventilação respiratória (BUONANNO, 2020; STABILE, 2020; MORAWSKA, 2020). Há estudos que evidenciam uma maior estabilidade do SARS-CoV-2 em relação ao SARS-CoV, e a presença do vírus viável no ambiente, como comprova o estudo embasado por um trabalho de pesquisa de campo em hospitais da China e Itália (SETTI et al., 2020).

Alinhado aos perigos do contágio por SARS-CoV-2, o Ministério da Saúde do Brasil reforça a necessidade de distanciamento social da população e uso de máscaras em ambientes públicos, os estados apoiam a obrigatoriedade embasada por decretos, para minimizar os riscos de contágio por gotículas em superfícies, também é recomendado a lavagem das mãos com sabão, sempre que expostas a superfícies que possam estar contaminadas com o SARS-CoV-2, e estas superfícies podem ser higienizadas com água sanitária e o uso de álcool em gel em ambientes de trabalho públicos e privados (BRASIL, 2020).

Pacientes idosos que trazem consigo comorbidades como: diabetes, doenças pulmonares crônicas, câncer, doenças cardiovasculares e pacientes imunocomprometidos, tem maior probabilidade após a contaminação pelo novo COVID-19 de ter um quadro grave, podendo chegar a uma unidade de terapia intensiva, por conta das complicações após a segunda semana da doença, ocorrendo um possível risco de piora e deterioração clínica. Os hospedeiros podem apresentar sintomas por média de 5 dias, e os pacientes que sofrem dessas comorbidades podem chegar ao óbito (SOUSA et al., 2020). Vivemos momentos em que a rotina da vida foi interrompida por um vírus que causa sintomas diversos, como tosse, febre, dor de garganta, casos graves de síndrome respiratória aguda e pneumonias (CARVALHO et al., 2020).

Portanto o Ministério da Saúde e a OMS, recomendam o distanciamento social, uso de máscara, colocar a mão na boca ao tossir, assepsia, higiene pessoal, uso de álcool em gel e lavagem das mãos e das superfícies potencialmente infectantes, como principal forma de prevenção contra a disseminação do SARS-COV-2 e da doença COVID-19, considerando

todas as pessoas como potencialmente infectantes, e disseminadores da doença, podendo ser até mesmo assintomáticos, sendo esse grupo de pacientes oligossintomáticos, pré-sintomáticos e assintomáticos que podem não chegar a serem registrados como infectados, são de grande preocupação para os órgãos de saúde, por nem chegarem aos dados epidemiológicos e representarem perigo de disseminação a população (OMS, 2020).

### 3.2.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL POR TESTE RÁPIDO

Também chamado de “testes laboratoriais remotos”(TLR) ou point of care testing (POCT) no inglês, são testes realizados pela técnica de imunocromatografia, onde é feita a pesquisa de anticorpos em soro, sangue total ou plasma, são usados métodos manuais, tendo a vantagem de ser realizados rapidamente, são usados cassetes, isto é, dispositivos individuais que fornecem resultados, que variam de 10 a 30 minutos, dependendo do fabricante, algumas deficiências de desempenho desses testes podem ocorrer, essas deficiências dos testes são de responsabilidade dos fabricantes, há também a disponibilidade de testes rápidos para pesquisa de antígeno viral, em que são usados materiais biológicos colhidos nas narinas e garganta, possuem menor efetividade em relação aos exames moleculares, as diferenças quanto ao desempenho dos testes rápidos existentes, ocorrem decorrentes a vários aspectos técnicos, como os tipos de processos de purificação dos antígenos virais do coronavírus, em que não pode ocorrer a perda de seu formato tridimensional, para o adequado reconhecimento pelos anticorpos, assim é mantida a qualidade dos antígenos, um grau ideal de sensibilização de superfícies, transporte, qualidade dos reagentes, estocagem e outros aspectos (VIEIRA, 2020).

A anticorpopogênese (produção de anticorpos), que acontece em resposta a um estímulo antigênico, ocorre como uma resposta individual, assim, a quantidade de anticorpos produzidos é variável, ocorrem diferentes momentos de detecção destes anticorpos, no caso das infecções por SARS-CoV-2, a maioria das literaturas afirmam, que esta produção leva por volta de sete a oito dias e então eles são detectáveis pelos testes rápidos, isto é, a janela imunológica, mas isso é variável e pode levar um maior ou menor período de tempo, dependendo de cada paciente, então é necessário uma maior atenção, quanto a janela imunológica, pois esse é o espaço de tempo compreendido entre a contaminação e a detecção laboratorial dos anticorpos (VIEIRA, 2020).

Até o presente momento, não é possível afirmar se os anticorpos formados, constituem uma defesa efetiva contra uma possível reinfecção, dependendo do tempo de exposição do paciente ao antígeno do novo coronavírus, ou seja, qual a duração da imunidade em caso positivo, portanto o papel dos testes rápidos sorológicos, ainda são estudados

quanto a sua eficácia, para o diagnóstico individual em relação ao tempo em que o paciente foi exposto ao COVID-19, sendo também que o resultado não reativo, não afasta a possibilidade de infecção por SARS-CoV-2, podendo ser realizados outros testes sorológicos e moleculares para confirmação do diagnóstico, também resultados reativos, podem levar a uma falsa sensação de segurança para reexposição ao vírus, hoje no momento de pandemia por COVID-19, no contexto da saúde pública, seu uso é muito relevante para utilização de testagem em massa de inquéritos sorológicos populacionais (AMANAT, 2020). A OMS recomenda o uso dos testes rápidos para COVID-19, apenas para fins epidemiológicos e não para fins de diagnóstico, os testes rápidos também podem auxiliar no diagnóstico, em situações em que os testes RT-PCR não são reativos, mas continua a suspeita de infecção por SARS-CoV-2 (AMANAT et al., 2020; CHATE, 2020).

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

Não se pode basear para direcionar um diagnóstico, apenas embasados com os sintomas mais graves como falta de ar e pneumonia, pois é conhecido que há pacientes assintomáticos ou com sintomas mais leves, que representam a grande maioria dos casos de infecção pelo SARS-COV-2, sendo assim não se pode representar um quadro epidemiológico fidedigno, apenas em pacientes com quadro clínico e sintomas mais graves, pois acredita-se que acima de 80% de indivíduos infectados não foram diagnosticados por falta de sintomas específicos, também ocorre a falta de teste para testagem em massa, de toda a população potencialmente infectada ou que apresente sintomas, esses casos que não são documentados podem chegar a passar de 80% e ser potenciais fontes de infecção (GUAN et al., 2020; LI et al., 2020).

### **3.2.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL POR SOROLOGIA**

O ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), é o principal teste sorológico utilizado para a detecção de anticorpos para a COVID-19, na técnica de ELISA, podem ser detectados anticorpos das classes IgA, IgM e IgG contra o SARS-CoV-2, a detecção do anticorpo da classe IgA parece ser mais sensível que a do IgM em casos de pacientes com COVID-19, com 92.7% e 85.4% de positividade, respectivamente, a partir do quinto dia é possível detectar estes anticorpos na fase aguda da doença, onde podem ocorrer sinais e sintomas no

paciente infectado pelo SARS-CoV-2, entretanto pode haver positividade cruzada pela infecção por outros vírus, ou vacinação contra a influenza, o anticorpo IgG pode ser detectado com 10-18 dias de sintomas e tem uma positividade de 67-78%, o teste rápido (Imunocromatográfico) é também capaz de detectar anticorpos das classes IgM e IgG, apresentando sensibilidade de 87% e especificidade de 91% (PACHECO et al., 2020). Há outro teste rápido, o VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG Rapid Test lateral flow (LFIA), utilizado na Itália, não apresentando reação cruzada com outros coronavírus, mas apresentou sensibilidade menor que 20%, quando testado em pacientes com PCR positivo (DIAS et al., 2020; PACHECO et al, 2020).

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

### **3.2.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL POR BIOLOGIA MOLECULAR**

O padrão ouro para o diagnóstico da COVID-19 é a transcrição reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase, do inglês Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), sendo usado o RT-PCR (com amplificação em tempo real) para diagnóstico confirmatório da COVID-19, entretanto há outros exames como testes rápidos, sorológicos, exames de imagem, que juntamente com o quadro clínico do paciente, avaliação de sinais e sintomas, anamnese e histórico do paciente podem levar a um diagnóstico preliminar (Al et al., 2020; AMANAT et al., 2020; OMS, 2020).

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

genéticos, mas considerando a elevada taxa de circulação do vírus, atualmente, a confirmação pode ser pela detecção de um único marcador genético (OMS, 2020).

O Ministério da Saúde brasileiro recomenda que o gene alvo seja o gene E, pela sua maior sensibilidade, assim sendo, a recomendação para confirmação laboratorial dos casos é a detecção de dois marcadores genéticos diferentes (por exemplo: gene E seguido pelo gene RdRP, conforme descrito anteriormente para o protocolo de Charité), uma vez que a circulação do vírus seja estabelecida e disseminada em uma determinada área ou país, não seria mais necessário executar a PCR para ambos os genes, e a confirmação pode ser implementada pela detecção de um único marcador genético (DE ALMEIDA, 2020; VIEIRA 2020).

O gene E possui sensibilidade um pouco maior que o gene RdRP, por isso o Ministério da Saúde sugere priorizar o gene E como marcador de escolha, também existem testes rápidos moleculares para processamento em plataforma automatizada, GeneXpert (Cepheid), a mesma utilizada na rede de teste Rápido da tuberculose, esse teste realiza detecção qualitativa in vitro de ácido nucleico do SARS-CoV-2, por PCR em tempo real, automatizado, tendo como alvos os genes E e N2, em amostras de swab nasofaríngeo e aspirado ou lavado nasal de indivíduos suspeitos da COVID-19, o diagnóstico laboratorial molecular da COVID-19, em sua fase inicial, pode ser feito a partir de material coletado do trato respiratório superior, sendo o sítio de coleta a nasofaringe e orofaringe, também do trato respiratório inferior em amostras de escarro, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar, e se baseia na detecção de ácido nucleico viral específico (AMANNAT et al., 2020).

Para a realização do RT-PCR, é necessário a replicação do material genético do SARS-CoV-2, sendo que se trata de um vírus RNA, para sua identificação é necessário gerar uma fita de DNA complementar (cDNA), o que é obtido pela ação da enzima transcriptase reversa, após a transcrição reversa, são inseridos dois primers, que promovem a amplificação de dois alvos genéticos, com uma sonda complementar, é possível observar o conteúdo molecular correspondente ao do agente infeccioso alvo, no Brasil, existem obstáculos para o uso do RT-PCR em larga escala, sendo o quantitativo insuficiente de testes e equipamentos, entre alguns desses obstáculos, também há o fato deste teste ser de uma metodologia com valor superior e mais trabalhosa, em relação a realização dos testes que são manuais, assim acabam por ocorrer o acúmulo de exames pendentes em laboratórios da rede pública, mas também isto ocorre na rede privada, os laboratórios centrais (LACENs), são referência na realização desses testes moleculares na rede pública no Brasil (VIEIRA, 2020).

O RT-PCR, é um exame com alta especificidade e sensibilidade, entretanto sua sensibilidade pode variar de acordo com algumas variáveis pré-analíticas como: fase da infecção e carga viral nas secreções e excreções, podendo destacar que amostras do trato



superior, devem ser coletadas de preferência a partir do terceiro dia, e até o décimo dia de infecção, materiais do trato respiratório inferior, como escarro e lavado broncoalveolar, também tem maior positividade para os testes moleculares, em relação a materiais biológicos do trato superior, coletados com swab de naso e orofaringe (OMS, 2020; VIEIRA, 2020).

Nesse contexto, a técnica de coleta, transporte e armazenamento da amostra até a sua análise, são de suma importância para evitar a degradação do RNA contido no espécime. O RT-PCR pode ser utilizado no diagnóstico da COVID-19, nas fases assintomática, pré-sintomática e sintomática, pois detecta diretamente a presença de componentes específicos do genoma do vírus, nos 12 primeiros dias desde o início dos sintomas. É possível a detecção do vírus também em sangue, saliva, urina e fezes, entretanto essas amostras por enquanto, não são usadas normalmente em RT-PCR, nem seu preparo está adaptado para esse método de diagnóstico, o RT-PCR é o padrão ouro em testes diagnóstico para a COVID-19 por ser muito específico, mas o teste pode ser repetido após alguns dias quando há resultado negativo e ainda há a suspeita para a patologia, por causa de fatores que atrapalham a sensibilidade (OMS, 2020).

Para realização do RT-PCR, é necessário que a prescrição médica seja bem específica quanto ao material biológico a ser analisado, e a clara indicação de que o exame requisitado seja o RT-PCR, sendo que o Ministério da saúde do Brasil, recomenda que pacientes que apresentem uma síndrome respiratória aguda grave (SRAG), e que sejam negativos para COVID-19 por RT-PCR, sejam submetidos à testagem e pesquisa para outros vírus respiratórios como a influenza (BRASIL, 2020; OMS, 2020).

### **3.3 PROFILAXIA E TRATAMENTO**

Hoje não há um tratamento, medicamentos, vacinas ou terapias específicos e comprovadamente eficazes para combater o COVID-19 no momento, portanto o tratamento do paciente é realizado com controle sintomático, repouso, ingestão de líquidos, alimentação balanceada e fornecimento de ventilação com aparelhos respiratórios para pacientes em estado mais grave (CDC, 2020; GUO et al., 2020).

A OMS e o Ministério da Saúde do Brasil recomendam como medidas profiláticas o uso de máscara em situações em que não seja possível o distanciamento físico de pelo menos 1 metro ou lugares de uso obrigatório, lavagem frequente das mãos com sabão, uso de álcool para higienização caso não haja como realizar a lavagem com água e sabão, manter o distanciamento social, isolamento de pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2, evitar tocar nos olhos nariz e boca, cobrir o nariz e boca com o braço ou lenço quando espirrar ou tossir, essas medidas ajudam a evitar uma maior propagação do vírus SARS-CoV-2 e da doença COVID-

19 (BRASIL, 2020; OMS, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente a pandemia em que vivemos causada pelo patógeno SARS-CoV-2, mudou a vida de todos, provocando problemas nos sistemas de saúde do mundo todo e uma crise econômica de âmbito mundial, mudanças no convívio social e a maneira em que lidamos com o mundo e nossas rotinas, faz com que vivamos um “novo normal”. As consequências pandêmicas, evidenciaram a necessidade de investimento na ciência e saúde, planejamento e prevenção quanto a potenciais mutações do SARS-COV-2, formas com maior potencial de virulência do novo coronavírus, nos antecipando e controlando um possível novo crescimento da curva epidêmica. Nesse contexto estudos, pesquisas, e o diagnóstico laboratorial relacionados a COVID-19 e seu agente etiológico SARS-CoV-2 são de suma importância para conter o avanço da COVID-19, traçar medidas de prevenção, desenvolvimento de vacinas e medicamentos que combatam o SARS-CoV-2. Exames de imagem, anamnese, histórico de exposição do paciente com pessoas infectadas e avaliação clínica ajudam no diagnóstico, mas o padrão ouro para a detecção do SARS-COV-2 e diagnóstico da COVID-19 é o teste laboratorial RT-PCR por biologia molecular, além deste, os testes sorológicos e também testes rápidos ajudam no diagnóstico, evidenciam a importância das análises clínicas e estudos científicos laboratoriais para minimização da letalidade, controle do crescimento do número de casos e planejamento quanto às medidas tomadas pelos órgãos de saúde para conter o novo coronavírus, a benefício da saúde da humanidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AI, T. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. **Radiology**, 0, n. 0, p. 200642, 2020.

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

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

BOSCH, B. J. et al. The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex. **Journal of Virology**, 77, n. 16, p. 8801-8811, 2003.

BRITO, W.; Silva, J. Impactos neuropatológicos do COVID-19/Neuropathological impacts of COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 4227-4235, 2020.

BUONANNO, G.; STABILE, L.; MORAWSKA, L.; Estimation of airborne viral emission: quantifying emission rate of SARS-CoV-2 for infection risk assessment. **Environment International**, p. 105794, 2020.

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

CDC. **Coronavírus Disease 2019 (COVID-19)**. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/steps-when-sick.html>. Acesso em: 18 Jun. 2020.

CHAN, J. F. W. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 514-523, 2020.

CHATE, R. C. et al. Apresentação de infecção pulmonar na TC em COVID-19: experiência inicial no Brasil. **J Bras Pneumol**. 2020; 46 (2): e20200121

COVID. Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at **Johns Hopkins University (JHU)**. 2020. 19. Disponível em: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Acesso em: 17 mai. 2020.

DE ALBUQUERQUE, L. P. DA SILVA, R. B.; DE ARAÚJO, R. M. S. COVID-19: origin, pathogenesis, transmission, clinical aspects and current therapeutic strategies. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 6, 2020.

DE GROOT, R. J. et al. Commentary: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. **Journal of virology**, v. 87, n. 14, p. 7790-7792, 2013.

DIAZ-RODRIGUEZ, Y. L. QUINTANA-LOPEZ, L. A. Sobre o artigo "COVID-19. Da patogênese à alta mortalidade em pacientes idosos com comorbidades". **Rev haban cienc medic , La Habana**, v. 19, n. 4, e3531, agosto de 2020. Disponível em <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729519X2020000500018&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2020000500018&lng=es&nrm=iso)>. acessado em 11 nov. 2020. Epub 10-Set-2020.

ERRANTE, P. R et al. Análise do líquido cefalorraquidiano. revisão de literatura. **Atas de Ciências da Saúde(ISSN 2448-3753)**, São Paulo, v. 4, N. 3, p. 1-24, jul/set.2016. Disponível em: <http://www.revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/1186>.

FAN, C. et al. Prediction of epidemic spread of the 2019 novel coronavirus driven by Spring Festival transportation in China: A population-based study. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 5, p. 1679, 2020.

FUNG S.Y. et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. **Emerg Microbes Infect.** 2020;9(1):558-70. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1736644>

GNUTZMANN, L. V. et al. Análise dos valores de referência do líquido cefalorraquidiano. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 48, n 3, p189-197, jan 2016.  
GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New**

**England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

GUO, Yan-Rong et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2020.

JIN, Y. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. **Viruses**, v. 12, n. 4, 2020.

JIN, Y. H. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 4, 2020.

LI, R. et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2)[published online ahead of print March 16, 2020]. **Science**, v. 10., 2020.

LI, W. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. **Science**, v. 310, n. 5748, p. 676-679, 2005.

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

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

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

MINISTERIO DA SAÚDE: **Organização Pan-Americana da Saúde**; acessado: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875) 17/05/2020 as 22:30

MIRANDA, W. Relatório técnico preliminar de acompanhamento das ocorrências de COVID-19 no estado do Pará. 2020. **Órgane científico da amazônia**, 2020.

MORALES, A. J. et al. **Genomic Epidemiology and its importance in the study of the COVID-19 pandemic**. *Infez Med.* 2020 Ahead of print Jun 1;28(2):139-142. PMID: 32275255.

MORIGUCHI, T. et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. **International Journal of Infectious Diseases**, 2020. **National institute of allergy and infectious diseases**, acessado: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/covid-19>.

OMS. **Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases**. 2020j. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>. Acesso em: 10 abr. 2020.

OMS. **Q&A on coronaviruses (COVID-19): How does COVID-19 spread?**, 2020 f. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>. Acesso em: 5 abr. 2020.

OROZCO-HERNÁNDEZ, J. P.; MARIN-MEDINA, D. S.; SÁNCHEZ-DUQUE, J. A. Manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2. **Semergen**, 2020.

PACHECO, N. I. et al. Sintomatologia e o diagnóstico do novo coronavírus: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e859998172-e859998172, 2020.

PRAJAPAT, M. et al. Drug targets for coronavirus: A systematic review. **Indian journal of pharmacology**, v. 52, n. 1, p. 56, 2020.

SAQIB, M. et al. Serologic evidence for MERS-CoV infection in dromedary camels, Punjab, Pakistan, 2012–2015. **Emerging infectious diseases**, v. 23, n. 3, p. 550, 2017.

SERRA V., MIGUEL A.. COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. **Rev haban cienc méd, La Habana** , v. 19, n. 3, e3379, jun. 2020 . Disponible en <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000300004&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000300004&lng=es&nrm=iso)>. accedido en 11 nov. 2020. Epub 10-Jul-2020.

SETTI, L., et al. Rota de transmissão aérea do COVID-19: por que 2 metros / 6 pés de distância interpessoal não eram suficientes. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 17 (8), 2932. doi: 10.3390 / ijerph17082932, 2020.

SOUZA, M. O. D. Estudo do perfil dos exames de líquido, com diagnóstico de meningite, em um **hospital de referência de Salvador**. 23 jan. 2013 acessado: <https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/8066>

SOUSA, M. R. N. et al. Patogênese e perspectivas de tratamento para Covid-19: uma revisão. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento** , Itabira, v. 9, n. 7, p. e05973730, abr. 2020.

VAN DOREMALEN, N. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. **New England Journal of Medicine**, 2020.

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

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

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

ZHOU, P. et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. **bioRxiv**, p. 2020.2001.2022.914952, 2020.