

Como citar este artigo:

Iser BPM, Sliva I, Raymundo VT, Poletto MB, Schuelter-Trevisol F, Bobinski F. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. Epidemiol Serv Saúde [Preprint]. 2020 [citado 2020 jun 15]:[16 p.].

Artigo de revisão

Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados

Suspected COVID-19 case definition: a narrative review of the most frequent signs and symptoms among confirmed cases

Definición de caso sospechoso de COVID-19: una revisión narrativa de las señales y síntomas más frecuentes entre los casos confirmados

Betine Pinto Moehlecke Iser¹ - orcid.org/0000-0001-6061-2541

Isabella Sliva² - orcid.org/0000-0001-7683-8692

Vitória Timmen Raymundo² - orcid.org/0000-0002-7915-5843

Marcos Bottega Poletto² - orcid.org/0000-0002-9653-3252

Fabiana Schuelter-Trevisol¹ - orcid.org/0000-0003-0997-1594

Franciane Bobinski³ - orcid.org/0000-0002-3537-1712

¹Universidade do Sul de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, SC, Brasil

²Universidade do Sul de Santa Catarina, Faculdade de Medicina, Tubarão, SC, Brasil

³Universidade do Sul de Santa Catarina, Laboratório de Neurociências Experimental, Palhoça, SC, Brasil

Endereço para correspondência:

Betine Pinto Moehlecke Iser - Av. José Acácio Moreira, nº 787, Bairro Dehon, Caixa Postal 370, Tubarão, SC, Brasil. CEP 88704-900

E-mail: betinee@gmail.com

Recebido em 29/04/2020

Aprovado em 26/05/2020

Editora associada: Bárbara Reis Santos - orcid.org/0000-0001-6952-035

Resumo

Objetivo: descrever os sinais e sintomas mais frequentes na infecção pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2). **Métodos:** revisão narrativa da literatura realizada em abril de 2020; a busca foi realizada em bases eletrônicas e complementada com revisão manual das referências dos trabalhos selecionados e das publicações do Ministério da Saúde do Brasil. **Resultados:** o espectro da doença clínica mostrou-se variado; Febre, tosse e dispneia foram os sinais/sintomas mais frequentes, no entanto, podem não estar presentes, dificultando a definição de caso; sintomas gastrointestinais e alteração de olfato ou paladar têm sido relatados entre casos leves; a dispneia foi frequente entre casos graves e com evolução ao óbito. **Conclusão:** considerando-se a escassez de testes diagnósticos e a diversidade de sintomas, os serviços de saúde devem utilizar uma definição de caso sensível, de forma a serem adotadas ações adequadas de vigilância, prevenção e tratamento.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus; Sinais e Sintomas; Epidemias; Revisão.

Abstract

Objective: to describe the most frequent signs and symptoms of infection by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Methods:** this is a narrative literature review carried out in April 2020; the search was performed on electronic databases and complemented with a manual review of the references of the selected papers and Brazilian Ministry of Health publications. **Results:** the spectrum of clinical disease was wide; fever, coughing and dyspnea were the most frequent signs/symptoms, however, they may not be present, thus hindering case definition. gastrointestinal symptoms and loss of taste or smell have been reported among mild cases; dyspnea was frequent among severe and fatal cases. **Conclusion:** considering the scarcity of

diagnostic tests and the diversity of symptoms, health services should use a sensitive case definition, in order to adopt appropriate surveillance, prevention and treatment actions.

Keywords: Coronavirus Infections; Signs and Symptoms; Epidemics; Review.

Introdução

A pandemia do coronavírus 2 relacionado à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), causador da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), que emergiu no final de 2019 em Wuhan, Província de Hubei, China, rapidamente se disseminou por todos os continentes, aumentando exponencialmente o número de infectados e ocasionando milhares de mortes no mundo.¹ Estima-se que, até 26 de abril de 2020, houve mais de 2,8 milhões de infectados no mundo e mais de 193 mil mortes relacionadas à doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19).²

Pela extensa magnitude e pelos diversos insumos necessários ao seu controle, como a disponibilidade de testes diagnósticos para as populações afetadas, o enfrentamento à COVID-19 tem se tornado um desafio, especialmente para países de baixa e média renda como o Brasil, que dependem de tecnologias produzidas em outros países.³

Como diagnosticar ou definir que uma pessoa está infectada pelo SARS-CoV-2, quando as unidades de saúde não dispõem de exames laboratoriais suficientes? Ademais, os testes diagnósticos têm seu emprego destinado a momentos específicos da infecção, podendo apresentar pouca acurácia, a depender da fase da doença.^{4,5} Dessa forma, a avaliação dos sinais e sintomas clínicos apresentados pelas pessoas infectadas pode auxiliar a estabelecer o fluxo de atendimento e a indicar a realização de exames confirmatórios.⁶

O objetivo deste estudo foi descrever os sinais e sintomas mais frequentes na infecção pelo SARS-Cov-2, de forma a se direcionar a suspeição de casos com base na manifestação clínica e se caracterizar a gravidade dos casos.

Métodos

Foi realizada uma revisão narrativa, de natureza qualitativa. A revisão narrativa tem a finalidade de descrever o estado da arte de um determinado assunto e possibilitar uma discussão ampliada. Esta revisão apresenta-se como análise crítica e pessoal dos autores, sem a pretensão de generalização; foi realizada no mês de abril de 2020, incluindo estudos que apresentassem a descrição do quadro clínico dos primeiros casos de COVID-19.

As buscas se basearam na pergunta de pesquisa: *Quais os sinais e sintomas mais frequentes na infecção pelo SARS-CoV-2?* A busca bibliográfica foi realizada nas bases

de dados Scopus, medRXiv MEDLINE, SciELO e Google Acadêmico, complementada com uma busca manual nas listas de referências dos trabalhos selecionados e no sítio eletrônico do Ministério da Saúde do Brasil. Não foi determinada limitação de data, país do estudo ou área de conhecimento. Foram buscados os seguintes termos: “Signs”, “symptoms” “clinical”, “laboratory”, combinados com “Novel coronavirus” “Novel coronavirus 2019”, “2019 nCoV”, “COVID-19”, “Wuhan coronavirus”, “Wuhan pneumonia” e “SARS-CoV-2”.

Foram incluídos no estudo artigos originais, de revisão de literatura, artigos de opinião e documentos técnicos nos idiomas inglês e português. Em situações nas quais mais de um artigo descrevia a mesma coorte de casos, ou em que mais de uma revisão era identificada com a temática de interesse, foram excluídos os de menor tamanho amostral e/ou o mais antigo.

Resultados

Sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados da COVID-19

Foram selecionados dez estudos que descrevem os primeiros casos confirmados da COVID-19 e os sinais e sintomas mais comuns apresentados. Tais estudos estão sumarizados na Tabela 1.

Segundo o Ministério da Saúde, ainda há informações limitadas para caracterizar o espectro da doença clínica. Assim, o ministério estabelece a síndrome gripal (SG) como manifestação mais comum, sendo essa definida como quadro respiratório agudo, caracterizado por sensação febril ou febre, mesmo que relatada, acompanhada de tosse ou dor de garganta ou coriza ou dificuldade respiratória do indivíduo.⁷ Na presença de dificuldades respiratórias, considera-se a presença de síndrome respiratória aguda grave (SRAG),⁸ definida por SG que apresente dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou rosto.⁹

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS),² os sinais/sintomas iniciais da doença lembram um quadro gripal comum, mas variam de pessoa para pessoa, podendo se manifestar de forma branda, em forma de pneumonia, pneumonia grave e SRAG. A maior parte das pessoas infectadas apresenta a forma leve da doença, com alguns sintomas como mal-estar, febre, fadiga, tosse, dispneia leve, anorexia, dor de garganta, dor no corpo, dor de cabeça ou congestão nasal, sendo que algumas também podem apresentar diarreia, náusea e vômito. Idosos e imunossuprimidos podem ter uma apresentação atípica e agravamento rápido, o que pode causar a morte, principalmente dos idosos e indivíduos com comorbidades preexistentes.

As definições de caso adotadas pelo Ministério da Saúde do Brasil foram estabelecidas nos meses de fevereiro¹⁰ e março de 2020,⁷ conforme detalhado na Figura 1. As definições de casos suspeitos inicialmente basearam-se na ocorrência de febre e pelo menos um sinal ou sintoma respiratório, com histórico de viagem do indivíduo para áreas com transmissão local ou contato com caso confirmado.¹¹ No entanto, a febre

não necessariamente estaria presente em todos os indivíduos acometidos,⁷ considerando-se que idosos ou até mesmo pessoas sem comorbidades não apresentaram esse sinal específico. Ainda, deve-se considerar que o critério para definir a febre não é padronizado, podendo ser uma temperatura medida $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$,¹² temperatura $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$,⁷ registro em prontuário para casos hospitalizados¹³ ou até mesmo o relato, sem aferição confirmatória.⁷

De toda forma, são considerados como sinais e sintomas mais comuns a febre (temperatura $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), tosse, dispneia (dificuldade respiratória), mialgia e fadiga.¹¹ Estudo com 41 casos confirmados na China identificou que a febre esteve presente em 98% deles, seguida por tosse (76%), dispneia (55%) e mialgia/fadiga (44%).¹⁴ Wang et al.¹⁵ descreveram 69 casos da China e identificaram que cerca de 15% dos indivíduos analisados apresentaram a tríade febre, tosse e dispneia. Um relato de casos de Seattle, nos Estados Unidos,¹³ mostrou que 50% deles não manifestaram febre, sendo a tosse e a dispneia os sintomas mais relatados, por 88% das pessoas. Em uma revisão sistemática de achados clínicos, laboratoriais e de imagem de casos confirmados da COVID-19,¹⁶ as manifestações clínicas mais comuns foram febre (88,7% [IC 95% 84,5–92,9%]), tosse (57,6% [IC 95% 40,8–74,4%]) e dispneia (45,6% [IC 95% 10,9–80,4%]), embora possam não estar presentes. A prevalência de febre foi maior em adultos do que em crianças.¹⁶

Também há relatos de sintomas menos comuns e difíceis de mensurar de forma objetiva, como anosmia (perda do olfato), hiposmia (diminuição do olfato) e ageusia (perda do sentido do paladar). Entidades de especialistas propõem que a anosmia, a hiposmia e a ageusia sejam incluídas no rastreamento da infecção por SARS-Cov-2, principalmente na ausência de outras doenças respiratórias, como rinite alérgica e rinosinusite aguda ou crônica.¹⁷ Há evidências de um número significativo de pessoas que desenvolveram esses sintomas e que, posteriormente, tiveram resultados positivos para a COVID-19.¹⁸⁻²⁰ Um estudo com indivíduos hospitalizados e positivos para a COVID-19 na Itália¹⁹ verificou que 33,9% deles apresentaram pelo menos uma alteração de olfato ou paladar, e 18,6%, ambas. A perda de paladar ocorreu para 91% das pessoas, antes da hospitalização. Tais sintomas foram mais frequentemente relatados por mulheres (52,6% *versus* 25%) e por aqueles mais jovens (mediana de 56 anos, IIQ 47-60 anos *versus* 66 anos, IIQ 52-77). Na Alemanha, a anosmia foi encontrada em mais de dois terços dos indivíduos estudados, enquanto médicos italianos e suíços estão relatando sintomas semelhantes, com muitos exibindo também ageusia. Na Coreia do Sul, 30% dos entrevistados com a COVID-19 manifestaram anosmia como principal sintoma.¹⁸

Em estudo transversal com 204 indivíduos confirmados laboratorialmente na China,²¹ sintomas gastrointestinais foram relatados por 50,5% no momento da admissão hospitalar, além de febre e sintomas respiratórios. Tais sintomas incluíram ageusia, relatada por 78,6% dos casos, diarreia, em 34% dos casos, além de vômito (3,9%) e dor abdominal (1,9 %). Em um estudo retrospectivo realizado em Zhejiang,²² província chinesa, com 651 pessoas hospitalizadas com diagnóstico da COVID-19, 11,4%

apresentaram sintomas gastrointestinais na admissão hospitalar. Os sintomas digestivos mais prevalentes foram diarreia (71,62 %), vômito (14,86 %) e náusea (13,51%).

Critérios diagnósticos

No documento *Diretrizes para Diagnóstico e tratamento da COVID 19*, o Ministério da Saúde, dada a inespecificidade e heterogeneidade da apresentação clínica, considera caso confirmado aquele com a confirmação laboratorial conclusiva para o SARS-CoV-2, independentemente de sinais ou sintomas.¹¹ No entanto, na ausência de testes diagnósticos confirmatórios para todos os casos suspeitos, os serviços de saúde tiveram que adotar uma definição de caso suspeito bastante sensível, especialmente para os casos sintomáticos leves, considerando os sintomas relatados, em virtude da recomendação de as pessoas não procurarem os hospitais e centros de saúde para avaliação clínica, na ausência de desconforto respiratório como um sinal de agravamento da doença.⁸

Desse modo, por critério clínico-epidemiológico, considera-se um caso suspeito de SG ou SRAG quando há histórico de contato próximo ou domiciliar com caso confirmado laboratorialmente para a COVID-19, nos últimos sete dias antes do aparecimento dos sintomas e quando não foi possível realizar a investigação laboratorial específica. Assim, qualquer sintoma gripal tem sido considerado para suspeição de casos, objetivando-se especialmente o isolamento individual, de forma a se evitar a transmissão viral. No entanto, sabe-se que a maioria desses casos considerados suspeitos não serão confirmados, a menos que se agravem e precisem de internação hospitalar, ou procurem voluntariamente testes rápidos disponíveis em alguns locais.

Segundo o Ministério da Saúde, a estratificação de gravidade dos casos suspeitos de SG deve se dar em consulta médica, indicando que casos leves (sem dispnéia ou sinais e sintomas de gravidade) podem ser acompanhados completamente pela Atenção Primária à Saúde e Estratégia de Saúde da Família (APS/ESF), devido à menor gravidade do caso.⁸ Aqueles que apresentam SG com dispnéia ou sinais e sintomas de gravidade, ou em conjunto com comorbidades que contraindicam isolamento domiciliar, necessitam de estabilização na APS/ESF e encaminhamento a Centros de Referência/Urgência/Hospital para observação por 24 horas ou intervenções que necessitem de maior densidade tecnológica. Para essas pessoas que chegam a um serviço de atenção em saúde, achados suspeitos em exames laboratoriais e de imagem podem ser utilizados como indicativos da doença, auxiliando na suspeita diagnóstica.^{16,23}

Os testes moleculares, como os de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), que fazem a identificação do RNA viral do SARS-CoV-2, devem ser empregados entre o 3º e o 7º dia de sintomas, a partir da coleta de secreções da nasofaringe, a fim de se garantir maior precisão do método e redução de resultados falso-negativos.²⁴ Devido ao alto custo e à escassez de laboratórios certificados para sua realização, os testes de RT-PCR são realizados em indivíduos sintomáticos que foram hospitalizados e nos profissionais de saúde. Os testes

sorológicos por imunocromatografia, conhecidos como testes rápidos, têm se tornado uma opção para pessoas com sintomas leves a moderados, sem necessidade de hospitalização; para a população em geral, no rastreamento de casos assintomáticos,⁶ e para se observar a imunidade/recuperação dos casos confirmados. Neste caso, eles devem ser empregados após sete dias do início dos sintomas.²⁵

O desenvolvimento de uma resposta sorológica à infecção viral é dependente do hospedeiro e leva tempo. No caso da SARS-CoV-2, estudos iniciais sugerem que a maioria dos casos soroconverte entre 7 e 11 dias após a exposição ao vírus. Como resultado desse atraso natural, o teste de anticorpos pode não ser útil no cenário de uma doença aguda e para a avaliação precoce de infecção. Além disso, os testes sorológicos apresentam variabilidade de sensibilidade e especificidade dependentes do fabricante. Em geral, a sensibilidade dos testes aprovados no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi superior a 85%, e a especificidade, superior a 94%.⁴ É importante destacar que uma baixa sensibilidade do teste diagnóstico pode resultar em maior proporção de falso-negativos, o que poderia interferir nas medidas de isolamento social adotadas, principalmente para indivíduos assintomáticos, influenciando diretamente na transmissibilidade do vírus.

Dessa forma, os testes de anticorpos para SARS-CoV-2 podem facilitar o rastreamento de contatos; a vigilância sorológica nos níveis local, regional, estadual e nacional; e a identificação de quem já foi exposto e que possivelmente está imune, considerando-se haver imunidade protetora.

Características de gravidade dos casos

Existem casos da COVID-19 que complicam seriamente, levando os indivíduos à unidade de terapia intensiva (UTI) e até mesmo ao óbito. Segundo o Ministério da Saúde, além do percentual de assintomáticos, entre os indivíduos com a COVID-19, cerca de 80% apresentam doença leve, 14% apresentam doença grave e 5% são casos críticos.⁷ Quanto aos casos mais complexos, ou evoluem dos sintomas iniciais já mencionados, ou já manifestam a infecção pela SARS-CoV-2 por meio da SRAG, pela apresentação de dispneia ou sinais clínicos como diminuição da saturação ou cianose.⁸ Além da maior taxa de mortalidade devido a SRAG, há um grupo considerado de risco, por apresentar maior letalidade. As pessoas pertencentes a esse grupo são: idosos a partir dos 60 anos de idade, gestantes de alto risco e pessoas com comorbidades variadas.⁹ Dessa forma, indivíduos de todas as idades que possuam doença crônica relacionada aos pulmões, asma, tuberculose vigente ou sequelas de doença pregressa, diabetes, hipertensão, obesidade severa, doenças renais crônicas, doenças hepáticas, imunodeficiência e problemas cardíacos também pertencem ao grupo de risco. Estudos recentes^{12,26-28} relacionam o diabetes *mellitus*, a hipertensão arterial sistêmica, a doença cerebrovascular e a idade como fatores de risco mais contundentes em relação à internação em UTI e ao óbito.

Um estudo que avaliou retrospectivamente os aspectos neurológicos de casos confirmados da COVID-19²⁹ indicou que 41,1% foram considerados graves.

Comparados aos casos mais leves, os casos graves eram indivíduos mais velhos ($58,7 \pm 15,0$ anos *versus* $48,9 \pm 14,7$ anos), tinham mais comorbidades (42 [47,7%] *versus* 41 [32,5%]), especialmente hipertensão (32 [36,4%] *versus* 19 [15,1%]), e tiveram menos sintomas considerados típicos, como febre (40 [45,5%] *versus* 92 [73%]) e tosse (30 [34,1%] *versus* 77 [61,1%]).

Outro estudo que descreveu as características dos casos que evoluíram a óbito em comparação aos casos recuperados³⁰ verificou, com maior frequência nos casos que evoluíram ao óbito, pelo menos uma doença crônica (63% dos que foram a óbito e 39% dos que se recuperaram), sendo as principais: hipertensão arterial sistêmica (48%), doenças cardiovasculares (14%) e cerebrovasculares (4%), *versus* 24%, 4% e 0%, respectivamente, nos casos recuperados. Também foram mais frequentes entre os óbitos: dispneia (62% *versus* 31%), aperto no peito (49% *versus* 30%) e perda da consciência (22% *versus* 1%); linfopenia (39%) e leucocitose (50%) (*versus* 5% e 4% dos curados, respectivamente), saturação $\leq 93\%$ (64% *versus* 12%), taquicardia (50% *versus* 30%) e taquipneia (27% *versus* 3%), além de complicações que podem ser decorrência do próprio tempo de UTI e necessidade de procedimentos invasivos.

O estudo de Wang et al.¹⁵ avaliou 69 pessoas com COVID-19, de Wuhan, na China, e indicou que todos os que apresentaram saturação $\leq 90\%$ (n= 14, 20%) foram a óbito, e estes eram mais velhos (mediana de 70,5 anos *versus* 37 anos), com comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (36% *versus* 7%), doença cardiovascular (36% *versus* 5%) e diabetes *mellitus* (43% *versus* 2%), e tiveram aumento importante de citocinas inflamatórias. A febre foi evidente no início dos sintomas (93% *versus* 85%) e ao 10º dia de doença (64% *versus* 38%). Dispneia (50% *versus* 24%) e linfopenia (79% *versus* 32%) também foram mais frequentes nesse grupo.

Estudo que investigou as características e os fatores de prognóstico da infecção da COVID-19, em uma amostra composta por 339 idosos (idade ≥ 60 anos) com testes positivos para SARS-CoV-2,³⁰ evidenciou que o número de casos críticos e graves foi maior no grupo analisado em comparação com os casos de idade inferior a 60 anos. A pesquisa apontou que 23,6% deles foram classificados como *estado crítico*, enquanto outros 46,9% estavam em situação grave.³⁰

O Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças realizou um estudo com 1.023 casos positivos para COVID-19.²³ Entre os indivíduos que desenvolveram quadros graves, os sinais clínicos mais comuns foram dispneia, frequência respiratória maior que 30 rpm e saturação de oxigênio menor que 93%. Por sua vez, naqueles mais críticos, os sinais mais evidenciados foram insuficiência respiratória, choque séptico e disfunção ou falência em múltiplos órgãos. Nessa amostra, a letalidade foi de 2,3%. Entretanto, se for avaliada apenas a letalidade dos casos críticos, haverá uma proporção muito maior, de 49%.

Nesta revisão, verificou-se que poucos estudos descrevem os sinais e sintomas mais comuns segundo sexo e idade, sendo esta mais relacionada aos critérios de gravidade da doença. É importante considerar que os sinais e sintomas apresentados

podem variar entre as fases da doença, oscilando desde ausência de sinais e sintomas até choque séptico, quando ocorre o agravamento do quadro clínico. Cabe destacar também que, além da diversidade de manifestações clínicas, cerca de 80% das pessoas infectadas podem permanecer assintomáticas. Dessa forma, sugere-se manter o monitoramento constante dos casos suspeitos, frente à manifestação de sintomatologias diversas, de forma a não se descartarem casos considerando-se apenas a apresentação clínica, que, em muitos casos, é subjetiva.

Na iminência de o Brasil ser o novo epicentro mundial da pandemia da COVID-19, sugere-se que os serviços de saúde optem pela supernotificação, considerando uma alta sensibilidade do sistema de vigilância, para que, na apresentação de quaisquer sinais e sintomas que possam estar relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2, sejam indicadas medidas de isolamento do caso e de seus contactantes, além do monitoramento constante e em tempo real, a partir da investigação e da realidade epidemiológica local. Ademais, os serviços podem estabelecer, com base nos seus atendimentos, um conjunto de sinais e sintomas que melhor defina seus casos e que oriente o rastreamento de acordo com a situação específica. O emprego de telemedicina torna-se ferramenta fundamental na assistência aos casos suspeitos e confirmados que possam ser mantidos em domicílio, de forma a se acompanhar a evolução da apresentação clínica e identificar precocemente o agravamento do quadro, para que se realize o encaminhamento pertinente. Sempre que possível, é imprescindível empregar os testes diagnósticos moleculares ou sorológicos, a depender do dia de início dos sintomas, além dos exames laboratoriais e de imagem, para a confirmação diagnóstica da COVID-19.

Considerações finais

A COVID-19 é uma realidade mundial, e é imprescindível que seja enfrentada com base nas melhores evidências disponíveis. Devido às múltiplas apresentações em todas as faixas etárias, o conceito *diagnóstico* permanece muito amplo e sensível, de forma que não é possível definir nem ao menos um sinal/sintoma obrigatório para determinar a presença da infecção. Parece consenso, no entanto, que a população com comorbidades prévias e com idade avançada está suscetível a um quadro mais intenso e de pior evolução, devendo ser foco de ações preventivas.

Considerando-se o alto percentual de assintomáticos e de pessoas com sintomas leves, as quais não serão captadas pelo sistema de vigilância de forma completa, por meio da investigação e confirmação laboratorial, cabe aos serviços de saúde estarem atentos à heterogeneidade de sintomas e apresentação clínica da doença. Nesta situação, as medidas não farmacológicas de prevenção devem ser adotadas por toda a população, incluindo o uso de máscaras, higienização constante das mãos e ambientes, além do distanciamento social. De qualquer forma, continua sendo imprescindível a ampliação do acesso aos testes diagnósticos, de forma a se conhecer a situação epidemiológica de cada local e melhor orientar as medidas de controle à disseminação do vírus.

O Brasil continua em estado de alerta, visando efetivar desaceleração da curva de infecção de novos casos, no intuito de o sistema de saúde não ser sobrecarregado. Mais estudos devem ser realizados para que a definição de caso se torne mais precisa em relação aos sinais/sintomas, auxiliando na classificação da população e orientando o retorno gradativo às atividades rotineiras, de forma que sejam cumpridas as medidas de proteção indicadas, no intuito de se minimizarem as consequências da pandemia.

Contribuições dos autores

Iser BPM, Schuelter-Trevisol F e Bobinski F contribuíram na concepção e delineamento do estudo. Iser BPM coordenou a equipe de pesquisa. Sliva I, Raymundo VT e Poletto MB realizaram a busca bibliográfica e seleção dos artigos. Iser BPM, Schuelter-Trevisol F, Bobinski F, Sliva I, Raymundo VT e Poletto MB contribuíram na interpretação dos dados, redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Referências

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Jun 1];382(8):727-33. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
2. World Health Organization - WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2020 Apr 26]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Croda J, Oliveira WK, Frutuoso RL, Mandetta LH, Baia-da-Silva DC, Brito-Sousa JD, et al. COVID-19 in Brazil: advantages of a socialized unified health system and preparation to contain cases. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Jun 1];53: e20200167. Available from: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0167-2020>
4. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Acurácia dos testes diagnósticos registrados para a COVID-19: versão 1 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jun 1]. 19 p. Disponível em: https://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/2020/04/Acuracia_dos_testes_para_COVID_19_1586558625.pdf.pdf
5. Zitek T. The appropriate use of testing for COVID-19. *West J Emerg Med* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Jun 1];21(3):470–2. Available from: <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.4.47370>

6. Tolia VM, Chan TC, Castillo EM. Preliminary results of initial testing for coronavirus (COVID-19) in the emergency department. *West J Emerg Med* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Jun 1];21(3):503-6. Available from: <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.3.47348>
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. Doença pelo coronavírus 2019: ampliação da vigilância, medidas não farmacológicas e descentralização do diagnóstico laboratorial. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2020 mar [citado 2020 jun 1];5. Disponível em: http://maismedicos.gov.br/images/PDF/2020_03_13_Boletim-Epidemiologico-05.pdf
8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jun 1]. 34 p. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/06/GuiaDeVigiEp-final.pdf>
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. Especial: doença pelo coronavírus 2019. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2020 abr [citado 2020 jun 1];7. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/06/2020-04-06---BE7---Boletim-Especial-do-COE---Atualizacao-da-Avaliacao-de-Risco.pdf>
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. Infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV). *Bol Epidemiol* [Internet]. 2020 jan [citado 2020 jun 1];1. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/28/Boletim-epidemiologico-SVS-28jan20.pdf>
11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jun 1]. 87 p. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/08/Diretriz-Covid19-v4-07-05.20h05m.pdf>
12. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Jun 1];382(18):1708-20. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
13. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region — case series. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Jun 1];382:2012-22. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>

14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Jun 1];395(10223):497-506. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
15. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. Fothcoming. 2020 Mar [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>
16. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar-Apr [cited 2020 Jun 1];34:101623. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
17. Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço - SBCCP. Anosmia, hiposmia e ageusia - sintomas na infecção por COVID-19? São Paulo: Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço; 2020 [citado 2020 abr 8]. Disponível em: <http://sbccp.org.br/anosmia-hiposmia-e-ageusia-sintomas-na-infeccao-por-covid-19/>
18. Gautier JF, Ravussin Y. A new symptom of COVID-19: loss of taste and smell. *Obesity* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Apr 8];28(5):848. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.22809>
19. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* [Internet]. Fothcoming 2020 [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
20. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* [Internet]. Forthcoming 2020 Apr [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://doi.org/10.1002/lary.28692>
21. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Yan J, Li P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jun 1];115(5):766-73. Available from: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
22. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Jun 1];69(6):1002-9. Available from: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>

23. 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 [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Jun 1];323(13):1239-42. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
24. Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. medRxiv [Internet]. Forthcoming 2020 Mar [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502>
25. Hadaya J, Schumm M, Livingston EH. Testing individuals for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Jun 1];323(19):1981. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5388>
26. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jun 1];94:91-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
27. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, 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 Respir Med [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jun 1];8(5):475-81. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
28. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy [Internet]. Forthcoming 2020 Feb [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.14238>
29. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. JAMA Neurol [Internet]. Forthcoming 2020 Apr [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1.article-metrics>
30. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Jun 1];368:m1091. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>

Tabela 1 – Sumarização dos estudos que indicam os principais sinais e sintomas encontrados em pessoas confirmadas para a COVID-19, abril de 2020

Autores e anos	Local do estudo	Tipo de estudo e amostra	Critério diagnóstico	Exame laboratorial	Sintomas comuns	Observações
Huang et al., 2020 ¹⁴	Wuhan, China	Série ^a composta por 41 casos hospitalizados até 2 de janeiro de 2020	RT-PCR ⁺ para COVID-19	Leucopenia (25%) e linfopenia (63%)	Febre (98%) + tosse (76%) + mialgia/fadiga (44%), dispneia (55%), produção de escarro (28%), dor de cabeça (8%), hemoptise (5%) e diarreia (3%)	Sintomas como diarreia, náusea, vômito e dor de cabeça estiveram presentes; 32% do total e 38% dos casos que foram para UTI tinham alguma comorbidade, sendo diabetes a mais comum (20%). Todos os casos tiveram pneumonia, 98% bilateral.
Guan WJ et al., 2020 ¹²	China	Coorte ^a de 1.099 casos de 552 hospitais em 30 províncias	RT-PCR ⁺ para COVID-19	Linfopenia (83,2%)	Tosse (67,8%) + febre (43,8% admissão e 88,7% durante a internação)	15% manifestaram a doença grave; 23,7%, pelo menos uma comorbidade (38% dos casos graves)
Chen T et al., 2020 ³⁰	China	Série de casos retrospectiva, que (i) foram a óbito (n=113) e (ii) recuperados (n=161)	RT-PCR ⁺ para COVID-19	Linfopenia em 39% dos óbitos e 5% de curados e leucocitose em 50% dos óbitos e 4% de curados	Febre (~90%) + tosse (~66-70%) + sintomas menores; dispneia e aperto no peito mais comum entre óbitos, assim como perda de consciência	63% dos casos que foram a óbito e 39% dos que se recuperaram tinham pelo menos uma doença crônica: hipertensão (48%), doenças cardiovasculares (14%) e cerebrovasculares (4%). Óbitos apresentaram taquicardia (50%) e taquipneia (27%), e saturação ≤ 93% (64%); 8% dos casos que morreram e 10% dos que se recuperaram não tiveram febre, tendo fadiga (~50%), tosse (68%), dispneia (44%), mialgia (22%) ou diarreia (28%) como sintomas iniciais.
Bhatraju PK et al., 2020 ¹³	Seattle, Estados Unidos	Série com 24 casos ≥18 anos hospitalizados em UTI	RT-PCR ⁺ para COVID-19	75% linfopenia e pesquisa para outros patógenos	Dispneia e tosse (88%) + febre (50%); produção de escarro (42%), rinorreia (17%), dor de garganta (8%) e	58% tinham diabetes e 14% tinham asma e tiveram exacerbação da doença com uso de glicocorticoides; 22% eram fumantes; 33% tinham mais de uma condição

					cefaleia (8%)	crônica.
Wang Z et al., 2020 ¹⁵	China	Série retrospectiva com 69 casos hospitalizados no Union Hospital, em Wuhan, entre 16 e 29 de janeiro de 2020	RT-PCR ⁺ para COVID-19	Diminuição dos neutrófilos (39%), eosinófilos (72%) e linfócitos; linfopenia (42%), maior entre óbitos (79% vs 32%)	Febre (87%), tosse (55%), fadiga (42%), mialgia (33%)	Todos os 14 óbitos (20%) com saturação $\leq 90\%$, mais velhos (70,5 anos vs 37 anos), com mais comorbidades (hipertensão 36% vs 7%), doença cardiovascular (36% vs 5%) e diabetes (43% vs 2%), e aumento de citocinas inflamatórias.
Mao L et al., 2020 ²⁹	Wuhan, China	Série retrospectiva de 214 casos hospitalizados; dados extraídos dos prontuários	RT-PCR ⁺ para COVID-19	Padrão de resposta inflamatória, principalmente em casos graves: mais leucócitos e neutrófilos, menos linfócitos e maiores níveis de PCR	Febre (132 [61,7%]), tosse seca (107 [50,0%]) e anorexia (68 [31,8%]). SNC: tontura (16,8%) e cefaleia (13,1%). SNP: anosmia (5,1%) e ageusia (5,6%)	Casos graves eram mais velhos ($58,7 \pm 15,0$ anos vs $48,9 \pm 14,7$ anos), tinham mais comorbidades (42 [47,7%] vs 41 [32,5%]), hipertensão (32 [36,4%] vs 19 [15,1%]), e tiveram menos sintomas considerados típicos como febre (40 [45,5%] vs 92 [73%]) e tosse (30 [34,1%] vs 77 [61,1%]). Casos graves apresentaram danos ao fígado, rins e músculos. Sintomas do SN foram mais comuns em casos graves, mas sem diferenças laboratoriais entre quem teve ou não sintomas do SNP
Giacomelli A et al., 2020 ¹⁹	Milão, Itália	<i>(Carta ao editor)</i> Estudo transversal com 88 casos hospitalizados; 59 entrevistados	Não relatado	Não relatado	Febre (72,8%), tosse (37,3%), dispneia (25,4%), artralgia (5,1%), pelo menos uma desordem de olfato ou sabor (33,9%) ou ambos (18,6%)	Sintomas apareceram mais em mulheres (52,6% vs 25%) e por pessoas mais jovens (mediana de 56 anos, IIQ 47-60 anos vs 66 anos, IIQ 52-77). 72,8% tinham pneumonia na admissão hospitalar
Vaira LA et al., 2020 ²⁰	Itália	Comunicação breve: 320 casos	Não relatado	Não relatado	Anosmia e ageusia associada à febre. Alguma disfunção: 19,4% (não acompanhadas de obstrução nasal ou sintomas de rinite)	
Pan L et al., 2020 ²¹	Hubei, China	Estudo transversal: 204 casos	RT-PCR ⁺ para COVID-	Elevação de AST e ALT no grupo de	50,5% dos pacientes internados apresentaram sintomas digestivos:	Estudo descritivo, transversal e multicêntrico. Casos com sintomas digestivos tiveram tempo de internação mais

		hospitalizados	19	pacientes com sintomas digestivos ALT (20,4%) e AST (16,5%), comparados ao grupo sem sintomas digestivos ALT (5,9%) e AST (5,0%)	perda de apetite (78,64%), diarreia (34%) e vômitos (3,9%). Concomitantemente, 94% apresentou sintomas respiratórios: febre (92,23%) e fraqueza (52,42%)	longo em relação aos pacientes sem sintomas digestivos (9 dias <i>vs</i> 7,3 dias). No entanto não houve diferença significativa no tempo de alta, dias na UTI ou mortalidade entre os grupos
Jin X et al., 2020 ²²	Zhejiang, China	Estudo retrospectivo com 651 casos hospitalizados e análise clínica/epidemiológica de 74 casos com sintomas digestivos	RT-PCR ⁺ para COVID-19	Aumento da AST isolado em pacientes com sintomas GI maior do que naqueles sem sintomas GI (29,35 <i>vs</i> 24,4). Sem diferença significativa nos marcadores relacionados à infecção PCR e procalcitonina	Sintomas digestivos (diarreia, vômitos, náusea) em 11,4% do total. Febre (85,54%), tosse (71,62%), escarro (39,19%), fadiga (31,08%) e cefaleia (21,62%)	Estudo retrospectivo. A taxa de doença hepática crônica foi superior nos casos com sintomas GI em relação aos sem sintomas GI (10,81% <i>vs</i> 2,95%). A taxa do tipo grave/crítico também foi aumentada em casos com sintomas GI do que naqueles sem sintomas (22,97% <i>vs</i> 8,14%)

Legenda:

RT-PCR: transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase.

COVID-19: doença causada pelo Sars-CoV-2.

UTI: unidade de terapia intensiva.

PCR: proteína C reativa.

SNC: sistema nervoso central.

SNP: sistema nervoso periférico.

SN: sistema nervoso.

IIQ: intervalo interquartil.

AST: enzima aspartatoaminotransferase.

ALT: enzima alanina aminotransferase.

GI: gastrointestinais.

vs: *versus*.

a) Tipo de estudo determinado pelos autores, não especificado no artigo.