
COVID-19: What do we know so far?

COVID-19: O que sabemos até agora?

Received: 2023-09-03 | Accepted: 2023-10-10 | Published: 2023-10-12

Beatriz Regina Lima de Aguiar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0294-0500>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: beatrizregina.rla@gmail.com

Elaine Barros Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0428-834X>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: elainebf@unb.br

Eliete Neves Silva Guerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7622-1550>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: elieteneves@unb.br

Paula Elaine Diniz dos Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9782-3366>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: pauladiniz@unb.br

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic spread quickly and intensely worldwide, having a major impact on morbidity and mortality rates in different regions. Today, we know that the main mechanism of infection is related to the binding of the Spike structure protein of SARS-CoV-2 with the Angiotensin Converting Enzyme 2 receptors. These receptors are present, in greater quantities, in the respiratory tract, and, therefore, most symptoms are a consequence of the impact on this system. However, Angiotensin-Converting Enzyme 2 receptors are present in all cells in our body, and, therefore, SARS-CoV-2 infection can affect different organs. We present a brief review of what we know, to date, about COVID-19 and its main characteristics.

Keywords: COVID-19; Review; Signs and Symptoms.

RESUMO

A pandemia de COVID-19 se alastrou de forma rápida e intensa por todo mundo tendo um grande impacto nas taxas de morbidade e mortalidade de diferentes regiões. Hoje, sabemos que o principal mecanismo de infecção está relacionado com a ligação da proteína estrutura Spike do SARS-CoV-2 com os receptores de Enzima Conversora de Angiotensina 2. Esses receptores estão presentes, em maior quantidade, no trato respiratório e, por isso, a maioria dos sintomas são consequência do impacto nesse sistema. No entanto, os receptores de Enzima Conversora de Angiotensina 2 estão presentes em todas as células do nosso corpo e, por isso, a infecção por SARS-CoV-2 pode acometer diferentes órgãos. Apresentamos uma breve revisão do que sabemos, até hoje, sobre a COVID-19 e suas principais características.

Palavras-chave: COVID-19; Revisão; Sinais e Sintomas.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi notificada sobre um surto de uma síndrome viral com manifestações respiratórias semelhantes à pneumonia, em Wuhan, na China (GOSTIN; GRONVALL, 2023). Esse surto mais tarde se tornou uma emergência internacional de saúde pública, caracterizada como pandemia (MOHAN; NAMBIAR, 2020). Em janeiro de 2020, pesquisadores chineses divulgaram a sequência genética do vírus responsável por essas manifestações, denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) (GOSTIN; GRONVALL, 2023). Esse vírus também ficou conhecido como novo coronavírus (MOHAN; NAMBIAR, 2020).

O coronavírus pertence à família Coronaviridae, que possui quatro gêneros: alfa-, beta-, gama- e delta-coronavírus. Sete espécies, incluindo o SARS-CoV-2, têm a capacidade de infectar humanos e pertencem aos gêneros alfa e beta-coronavírus, sendo eles: HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2 (KESHEH et al., 2022; PLATTO et al., 2021). Todos têm origem zoonótica e causam infecção do trato respiratório (KESHEH et al., 2022; SINGH; YI, 2021). Em 1966, foi descoberto o primeiro coronavírus humano (HCoV) (V'KOVSKI et al., 2021). As quatro cepas de HCoV se manifestam, comumente, como um resfriado (KESHEH et al., 2022; SINGH; YI, 2021). O SARS-CoV surgiu em 2003, na China, e o MERS-CoV em 2012, no Oriente Médio, ambos têm a capacidade de induzir síndrome respiratória aguda grave e potencialmente fatal (MOHAN; NAMBIAR, 2020; KESHEH et al., 2022).

O sequenciamento genético do vírus responsável pelo surto de síndrome viral em Wuhan, no final de 2019, que posteriormente se alastrou pelo mundo, mostrou semelhança de 79% da identidade genética com o SARS-CoV (KESHEH et al., 2022; LAMERS; HAAGMANS, 2022). Por essa razão, o vírus foi nomeado como SARS-CoV-2. Em fevereiro de 2020, a OMS, juntamente com o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, declarou que a síndrome respiratória causada pelo SARS-CoV-2 seria chamada de COVID-19 (*novel coronavirus disease*) e em março de 2020 foi declarada como pandemia (GOSTIN; GRONVALL, 2023; KESHEH et al., 2022). Vários estudos têm buscado investigar a origem do vírus SARS-CoV-2 e as circunstâncias do início do surto de COVID-19 (GOSTIN; GRONVALL, 2023; HOLMES et al., 2021). A maior hipótese é de que sua origem seja zoonótica, mas ainda há controvérsias (GOSTIN; GRONVALL, 2023; HOLMES et al., 2021).

DESENVOLVIMENTO

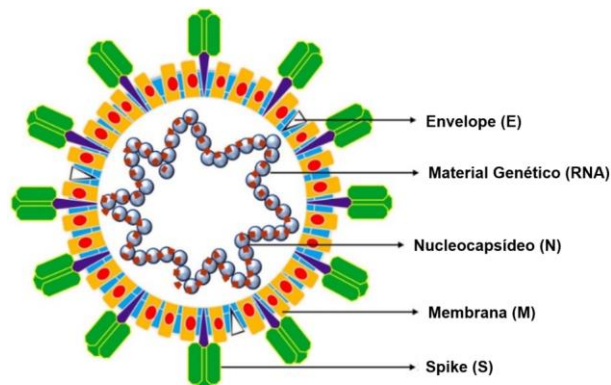
Epidemiologia

A pandemia de COVID-19 causou grande impacto na saúde pública global. Devido à alta taxa de transmissão do vírus, foi declarada pandemia em apenas 3 meses (HU; HE; ZHANG, 2021). Até o fim de julho de 2023, foram registrados aproximadamente 769 milhões de casos de COVID-19, segundo boletim epidemiológico da OMS, e quase 7 milhões de mortes em todo o mundo (WHO, 2023). No Brasil, o primeiro caso foi notificado em 26 de fevereiro de 2020 e, em 20 de março do mesmo ano, foi declarada a transmissão comunitária (BRASIL, 2023). Há registros de aproximadamente 37,8 milhões de casos e mais de 704 mil mortes no Brasil até o fim de julho de 2023 (WHO, 2023). Esses dados demonstram a pressão sobre o sistema de saúde (LAMERS; HAAGMANS, 2022). Em 2021, cerca de 20% dos casos de COVID-19 necessitaram de hospitalização e, desses casos, cerca de 30% precisaram de cuidados intensivos e suporte ventilatório (LAMERS; HAAGMANS, 2022; MAHAJAN et al., 2021; PETERSEN et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020; KARAGIANNIDIS et al., 2020; KARAGIANNIDIS et al., 2021). As medidas de controle da COVID-19, que serão apresentadas mais adiante neste trabalho, demonstraram efetividade no controle do número de casos e da letalidade da doença. Em 5 de maio de 2023, a OMS declarou o fim da emergência de saúde pública internacional da COVID-19.

Estrutura do SARS-CoV-2 e patogênese

Os coronavírus, incluindo os HCoVs, o SARS-CoV, o MERS-CoV e o SARS-CoV-2, são constituídos por RNA de fita simples (SINGH; YI, 2021; KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020). O SARS-CoV-2 possui quatro proteínas estruturais (E, M, N e S) responsáveis pelo seu formato envelopado (Figura 1) (PLATTO et al., 2021; SINGH; YI, 2021; LAMERS; HAAGMANS, 2022). A proteína S, também chamada de Spike, fica localizada superficialmente na membrana que recobre o vírus formando saliências com aspecto de coroa (PLATTO et al., 2021). Ela é a principal responsável pelo ataque do SARS-CoV-2 às células-alvo.

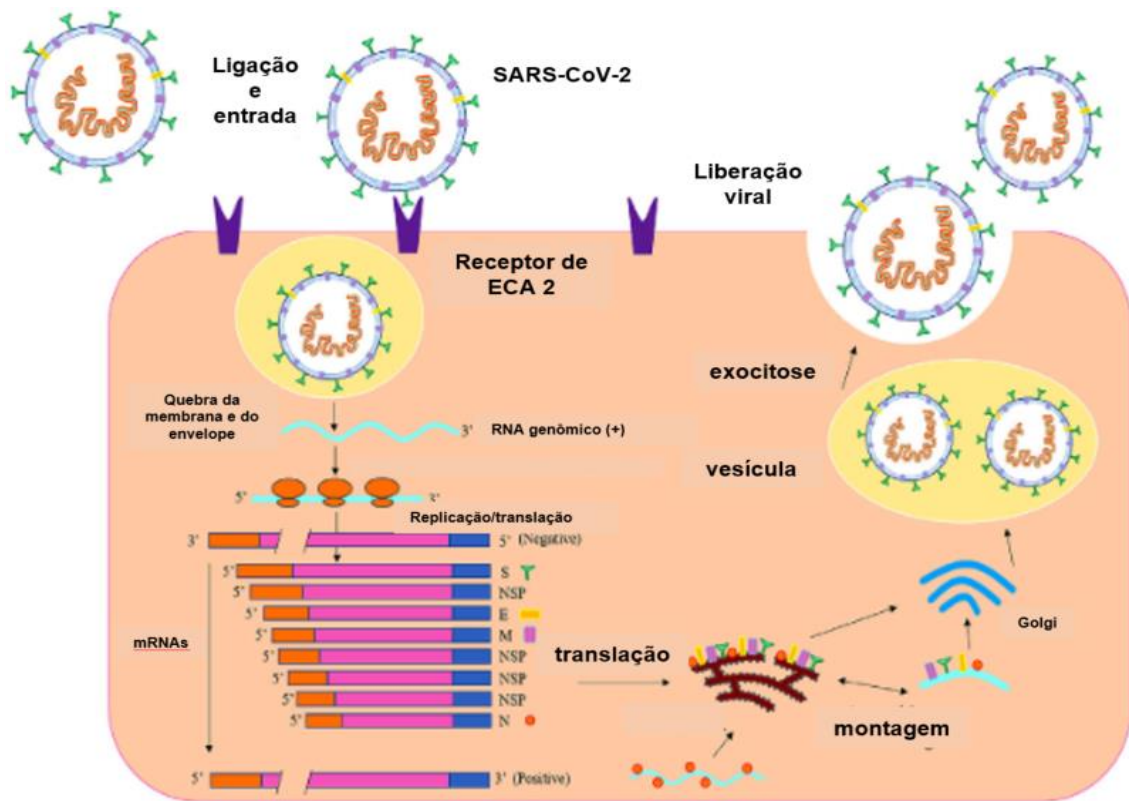
Figura 1 – Estrutura do vírus SARS-CoV-2.



*O vírus é constituído por 4 proteínas estruturais: As proteínas E e M são responsáveis pelo formato arredondado e envelopado do vírus, a proteína N fica aderida à fita de RNA simples e a proteína Spike forma saliências em volta da membrana (semelhantes a uma coroa). Fonte: Kirtipal; Bharadwaj; Kang (2020) traduzida.

Para o vírus entrar nas células humanas e se replicar, a proteína Spike do vírus interage com o receptor de membrana da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2, do inglês *Angiotensin Converting Enzyme – ACE2*) da célula-alvo (PLATTO et al., 2021), promovendo a fusão da membrana da célula viral com a membrana da célula do hospedeiro, por meio de proteases transmembrana (TMPRSS2 e TMRSS4), e a consequente deposição do RNA viral no interior da célula (SINGH; YI, 2021; LAMERS; HAAGMANS, 2022; KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020). Esse processo é conhecido como endocitose. Uma vez dentro da célula humana, o RNA do vírus é traduzido e decomposto em proteínas menores, que seguirão para um processamento e montagem de novos genomas (fitas de RNA) e formação de novas proteínas estruturais (PLATTO et al., 2021). Esse novo material genético e as proteínas estruturais produzidas se agrupam, formando vírions armazenados dentro de vesículas (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020). As vesículas contendo os vírions se deslocam para a superfície da célula hospedeira e, por exocitose, são liberadas no organismo, prontas para infectar outras células (Figura 2) (PLATTO et al., 2021; LAMERS; HAAGMANS, 2022; KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020).

Figura 2 – Ciclo de vida do SARS-CoV-2 na célula hospedeira.



Fonte: Polatoğlu et al. (2023) traduzida.

A proteína estrutural N permanece ligada à fita de RNA do vírus e promove a síntese de interleucina-6 (IL-6), desencadeando na célula hospedeira uma tempestade de citocinas que atua na resposta imunológica e no mecanismo de inflamação (PLATTO et al., 2021; ZHANG et al., 2007). Atualmente, pesquisadores têm estudado o papel das variações genéticas do vírus e as alterações nas proteínas de membrana (M) e estrutural (E). Estudos têm demonstrado que as variantes podem aumentar a capacidade de infecção viral, intensificar a produção de novos vírus e potencializar a evasão ao sistema imunológico (CARABELLI et al., 2023; SYED et al., 2021; WU et al., 2021; JOHNSON et al., 2022). Em geral, os coronavírus apresentam alta capacidade de mutação e recombinação genética, o que permite uma grande variação na diversidade do vírus e nas manifestações clínicas resultantes de uma infecção no hospedeiro (MOHAN; NAMBIAR, 2020).

Transmissão e principais manifestações clínicas da COVID-19

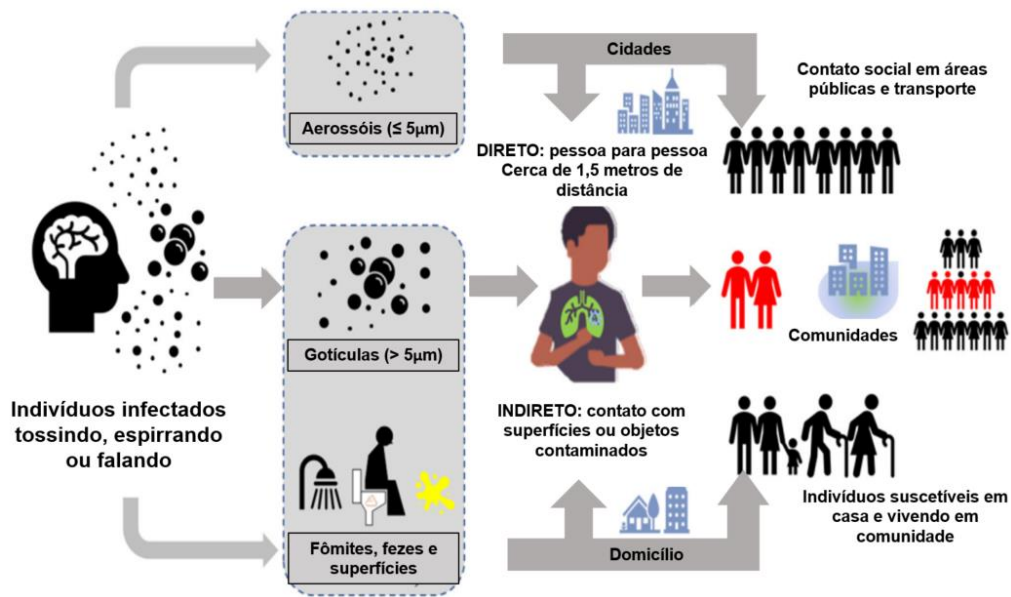
O SARS-CoV-2 possui uma preferência natural, como porta de entrada, pelas células do trato respiratório superior, como as células ciliadas da nasofaringe, da traqueia e da mucosa nasal (LAMERS; HAAGMANS, 2022). Por isso, a transmissão entre os seres humanos é por via

respiratória, principalmente por meio de gotículas e, em menor medida, pela inalação de aerossóis (OCHANI et al., 2021; ZHOU et al., 2021; FAYYAD et al., 2022). Essas gotículas e aerossóis são produzidos durante a fala, a tosse ou o espirro. Estudos indicam que o vírus pode permanecer suspenso no ar por até 3 horas (HU; HE; ZHANG, 2021; OCHANI et al., 2021; VAN DOREMALEN et al., 2020).

A transmissão por fômites também tem sido estudada (SHORT; COWLING, 2023). Fômites referem-se a objetos inanimados nos quais os vírions podem sobreviver (SHORT; COWLING, 2023). Estudos têm relatado que a transmissão do SARS-CoV-2 também pode ocorrer ao se tocar superfícies inanimadas contaminadas por essas gotículas (OCHANI et al., 2021; ZHOU et al., 2021; FAYYAD et al., 2022). Estima-se que o vírus possa se manter ativo em superfícies entre 3 a 5 dias, atuando como um vetor, e no máximo 28 dias, dependendo do material da superfície (HU; HE; ZHANG, 2021; VAN DOREMALEN et al., 2020; MARZOLI et al., 2021; DUAN et al., 2003). No entanto, é necessário que uma concentração significativa do vírus tenha sido liberada no ambiente para que ele seja capaz de induzir infecção por contato de um hospedeiro com objetos inanimados (SHORT; COWLING, 2023).

A rota de transmissão fecal-oral tem sido estudada, principalmente em crianças (HU; HE; ZHANG, 2021; FAYYAD et al., 2022). As fezes possuem alta carga de vírus SARS-CoV-2 (HUNG et al., 2009; HUANG et al., 2020), sugerindo que esta também seja uma possível via de disseminação da COVID-19. Além disso, detecção do vírus por swab retal têm demonstrado alta carga viral (FAYYAD et al., 2022). A expressão de ECA2 e da serina protease transmembrana em glândulas salivares e epitélios da mucosa oral, associada a uma infecção confirmada por SARS-CoV-2, também pode desempenhar um papel na transmissão do vírus via saliva, mesmo em indivíduos assintomáticos (HUANG et al., 2021).

No entanto, mais estudos são necessários para confirmar essa hipótese. A Figura 3 resume as principais vias de transmissão do SARS-CoV-2.

Figura 3 – Vias de transmissão direta e indireta da COVID-19.

Fonte: Hu; He; Zhang (2021) traduzida.

Ao entrar em contato com um novo hospedeiro, o vírus pode ser eliminado pela resposta imune inata ou adaptativa. Caso isso não aconteça, o vírus inalado pelo trato respiratório superior pode se espalhar para o trato respiratório inferior e se disseminar na traqueia, na árvore brônquica e nos alvéolos. Independente do local de instalação do vírus, a resposta imunológica inicial à infecção induzirá um processo inflamatório. Adicionalmente, quando o vírus atinge os alvéolos, há um impacto na lubrificação superficial do pulmão, que é responsável por diminuir a tensão alveolar durante a respiração e nas trocas gasosas (LAMERS; HAAGMANS, 2022).

O tempo médio de incubação do vírus varia de 1 a 14 dias, sendo mais comum o período de 5 dias, entre a infecção e o início dos sintomas (LAMERS; HAAGMANS, 2022; HU; HE; ZHANG, 2021; OCHANI et al., 2021). Em alguns casos, a infecção pode ser assintomática. No entanto, a transmissão do vírus pode ocorrer mesmo antes da apresentação de sintomas. Por essa predileção do vírus SARS-CoV-2 pelo trato respiratório, as principais manifestações iniciais da COVID-19 são de origem respiratória e relacionadas à resposta à infecção. Os sintomas da COVID-19 podem variar de leves a graves (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação dos principais sinais e sintomas da COVID-19 de acordo com a gravidade.

COVID-19	Sinais e sintomas
Assintomático	Ausente
Leve*	Tosse, febre, cefaléia, mialgia, cansaço, anosmia, ageusia, disgeusia, produção de escarro, dor de garganta, fadiga e calafrios
Moderado*	
Grave	Dispneia, hipoxemia, insuficiência respiratória progressiva, insuficiência cardíaca, confusão, perda da fala ou mobilidade, choque e disfunção de múltiplos órgãos

*Os sinais e sintomas leves e moderados são semelhantes, variando a intensidade de apresentação por paciente. Fonte: Autoria própria, baseado em Lamers; Haagmaans (2021); Hu; He; Zhang (2021); Polatoğlu et al. (2023); Ochani et al. (2021); Pradhan et al. (2021); Looi (2023).

Os pacientes que apresentam sintomas graves também podem manifestar os sinais e sintomas classificados como leves. Em geral, aqueles com sinais e sintomas leves são acompanhados ambulatorialmente. Já alguns pacientes com sinais e sintomas moderados podem ser hospitalizados, enquanto aqueles com sinais e sintomas graves são hospitalizados e, frequentemente, requerem suporte ventilatório. Dados clínicos e epidemiológicos demonstram que a transmissibilidade da COVID-19 depende da carga viral no início da doença, independente dos sinais e sintomas apresentados (FAYYAD et al., 2022). A maioria das pessoas com COVID-19 desenvolve sinais e sintomas leves a moderados. Contudo, alterações nas citocinas pró-inflamatórias, em exames laboratoriais, sintomatologia sistêmica e aumento progressivo do desconforto respiratório podem indicar a progressão da COVID-19 para um estágio mais grave (ZHANG; DONG et al., 2023).

Fatores de risco e estratégias de prevenção da COVID-19

A idade, o sexo e a presença de comorbidades têm se mostrado fatores de risco importantes para a infectividade e a gravidade da COVID-19. A idade média dos infectados é de 50 anos (LAMERS; HAAGMAANS, 2021; HU; HE; ZHANG 2021). A maioria das crianças e jovens é assintomática ou desenvolve uma forma leve da doença OCHANI et al., 2021; ZHANG et al., 2023; LUDVIGSSON, 2020). Sabe-se que crianças têm menor expressão e maturidade funcional de receptores ECA2 no epitélio nasal e isso pode influenciar na infectividade do vírus (ZHANG et al., 2023; LUDVIGSSON, 2020; DIOGUARDI et al., 2021; GAO et al., 2020; BUNYAVANICH; DO; VICENCIO, 2020). Homens acima de 60 anos com comorbidades

têm uma maior probabilidade de desenvolver sintomas graves que requerem hospitalização e suporte ventilatório (LAMERS; HAAGMAANS, 2021; ZHANG; SUN et al., 2023).

A presença de comorbidades predispõe à forma grave da COVID-19, independente da idade (LOOI, 2023). As principais comorbidades relatadas são: doenças cardiovasculares, renais, metabólicas (MEISTER et al., 2022), hipertensão, diabetes, doenças cerebrovasculares e obesidade (LAMERS; HAAGMAANS, 2021; ZHANG; DONG et al., 2023). A hipertensão arterial e a diabetes tipo 2 estão associadas a uma maior prevalência de COVID-19 e de gravidade da doença (ZHANG; DONG et al., 2023). Essas comorbidades têm a capacidade de aumentar os níveis de ECA2, principal receptor de membrana para entrada do SARS-COV-2 nas células do hospedeiro, e a hipótese é que isso contribua para maior infectividade e patogenicidade do vírus (SINGH et al., 2021). Qualquer condição clínica que ocasione imunossupressão, como doenças imunossupressoras, medicações ou outras infecções, também predispõe ao desenvolvimento de uma forma grave da COVID-19.

As evidências atuais sugerem a tríade xerostomia, disfunção gustativa e lesões da mucosa oral como manifestações comuns em pacientes com COVID-19. Observou-se associação entre distúrbios do paladar e gravidade leve/moderada da COVID-19 e pacientes do sexo feminino (odds ratio = 1,63). A prevalência geral de distúrbios do paladar foi de 38%. Ainda, os distúrbios do paladar foram associados a um teste positivo para COVID-19 (odds ratio = 7,54), mostrando alta certeza de evidência (AMORIM DOS SANTOS et al., 2021).

A Tabela 2 resume os principais fatores de risco para infecção por SARS-CoV-2 e gravidade da COVID-19 em adultos e idosos, enquanto a Tabela 3 resume esses dados em crianças, com suas respectivas correlações fisiológicas.

Tabela 2 – Fatores de risco para infecção e gravidade da COVID-19 em adultos e/ou idosos.

Fator de risco para infecção por COVID-19	
Fator de risco para infecção por COVID-19	Possíveis correlações
Idade (≥ 60 anos)	<ul style="list-style-type: none"> • Menor defesa imunológica contra patógenos • Maior probabilidade de comorbidades • Estado pró-inflamatório crônico relacionado ao envelhecimento progressivo do sistema imunológico com baixo grau de atividade da imunidade inata
Sexo masculino	<ul style="list-style-type: none"> • Menor defesa imunológica devido a fatores hormonais • Estilo de vida que predispõe à infecção (ex. tabagismo) • Níveis mais elevados de ECA2 no endotélio dos vasos pulmonares
Comorbidades pré-existentes	<ul style="list-style-type: none"> • Menor defesa imunológica • Estado pró-inflamatório do sistema imunológico
Disparidades raciais/étnicas	<ul style="list-style-type: none"> • Diferença socioeconômica e no acesso a cuidados de saúde que contribuem para transmissão comunitária do vírus
Profissão (ex. profissionais de saúde)	<ul style="list-style-type: none"> • Maior exposição à carga viral • Aumento da exposição ao vírus
Fator de risco para gravidade por COVID-19	
Fator de risco para gravidade por COVID-19	Possíveis correlações
Idade (≥ 60 anos)	<ul style="list-style-type: none"> • Maior prevalência de comorbidades • Defesa imunológica mais fraca (imunidade inata mais baixa) • Aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias
Sexo masculino	<ul style="list-style-type: none"> • Maior prevalência de doenças subjacentes, como doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2
Comorbidades pré-existentes	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo nível de imunidade • Danos anteriores a órgãos por complicações da comorbidade
Índices laboratoriais	<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores inflamatórios significativamente elevados sugerem estado hiperinflamatório e maior gravidade da COVID-19 • Coinfecções • Níveis elevados de interleucinas circulantes

Fonte: Traduzido e adaptado de Zhang; Dong et al. (2023), p. 92.

Tabela 3 – Fatores de risco para infecção e gravidade da COVID-19 em crianças e/ou adolescentes.

Fator de risco para infecção e gravidade por COVID-19	Possíveis correlações
Idade (bebês e/ou adolescentes)	<ul style="list-style-type: none"> • Imaturidade do sistema imunológico • Menor probabilidade de adesão a medidas de proteção individual e coletiva
Comorbidades pré-existentes	<ul style="list-style-type: none"> • Menor defesa imunológica • Danos anteriores a órgãos por complicações da comorbidade

Fonte: Traduzido e adaptado de Zhang; Dong et al. (2023), p. 93.

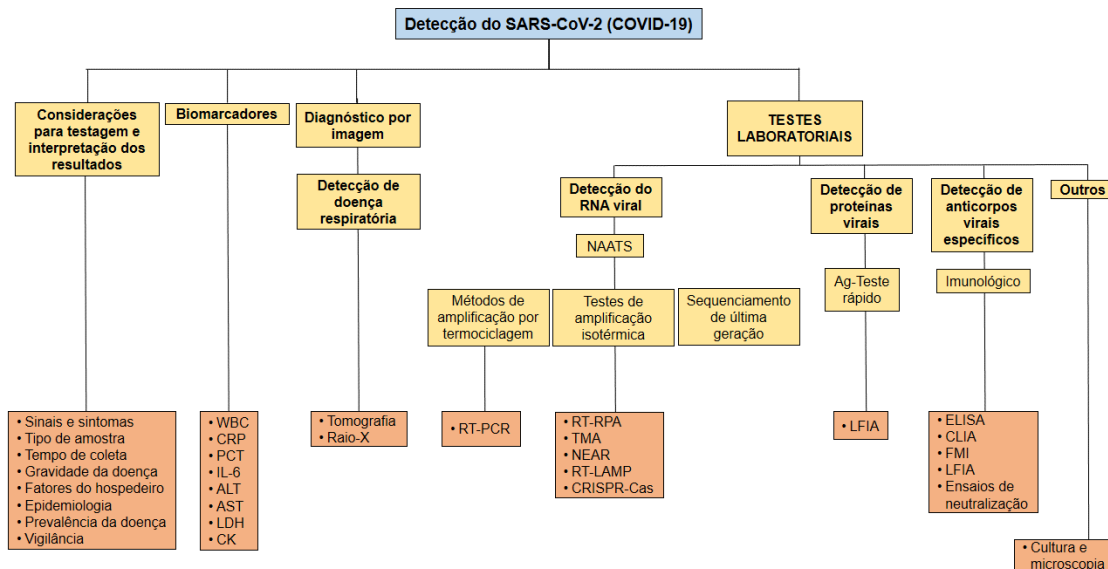
As evidências mostram que as intervenções não farmacológicas em saúde pública como distanciamento social, higienização das mãos, uso de máscaras faciais e uso de desinfetantes ou álcool à 70% em superfícies são algumas medidas eficazes para conter a disseminação do vírus (POLATOĞLU et al., 2023; OCHANI et al., 2021; ZHOU et al., 2021; FAYYAD et al., 2022). Cada pessoa pode transmitir o vírus para outras 3 se não forem implementadas medidas de proteção coletiva. Além disso, a vacinação tem ajudado na mudança da resposta imunológica, no controle da transmissão e na diminuição da gravidade dos casos (POLATOĞLU et al., 2023; ZHANG; SUN et al., 2023). O painel da COVID-19, da OMS, mostra que até o fim de julho de 2023 aproximadamente 13,5 bilhões de doses de vacina já haviam sido administradas (WHO, 2023).

Principais métodos de diagnóstico

O diagnóstico precoce é essencial para o controle da disseminação da COVID-19, manejo dos sintomas e avaliação do prognóstico (HU et al., 2021). Vários métodos têm sido empregados para detecção do SARS-CoV-2 ou identificação da COVID-19 (Figura 4).

A avaliação de sinais e sintomas, testes de biomarcadores e exames de imagem podem ser utilizados, mas não são suficientes para o diagnóstico (TALI et al., 2021). Existem vários métodos listados para diagnóstico laboratorial da COVID-19. Polatoğlu et al. (2023) classificam os principais testes de acordo com a técnica utilizada em: ensaio molecular por Reação em Cadeia de Polimerase por Transcrição Reversa (do inglês *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* – RT-PCR) ou estratégias de hibridização de ácidos nucleicos; ou análise sorológica e imunológica, por detecção de anticorpos e antígenos, que identificam infecções atuais ou passadas.

Figura 4 – Métodos usados para detecção de SARS-CoV-2 ou identificação de COVID-19. É importante observar que a cultura celular e a microscopia não são usadas para diagnóstico clínico, mas para fins de pesquisa.



Abreviações: WBC: *White Blood Cell* – glóbulo branco; PCR: *C-Reactive Protein* – Proteína C Reativa; PCT: Procalcitonina; IL-6: Interleucina 6; ALT: Alanina Aminotransferase; AST: Aspartato Aminotransferase; LDH: Lactato Desidrogenase; CK: Creatina Quinase; NAAT: *Nucleic Acid Amplification Test* – Teste de Amplificação de Ácidos Nucleicos; RT-PCR: *Reverse Transcription* – Transcrição Reversa-PCR; TMA: *Transcription-Mediated Amplification* – Amplificação Mediada por Transcrição; RT-LAMP: *Reverse Transcription–Loop-Mediated Isothermal Amplification* – Amplificação Isotérmica Mediada Por Loop de Transcrição Reversa; RT-RPA: *Reverse Transcription-Recombinase Polymerase Amplification* – Amplificação da Transcrição Reversa-Recombinase da Polimerase; CRISPR-Cas: repetição palindrômica curta regularmente interespaçada agrupada (CRISPR) - CRISPR associado (Cas); NEAR: *Nicking Enzyme-Assisted Reaction* – reação de corte assistida por enzima; LFIA: *Lateral Flow Immunoassay* – imunoenensaio de fluxo lateral; ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* – Ensaio Imunossorvente Ligado a Enzima; CLIA: *Chemiluminescence Immunoassay* - Imunoensaio de Quimioluminescência; FMI: *Fluorescent Microparticle Immunoassay* Imunoensaio de Micropartículas Fluorescentes. Fonte: Tali et al. (2021), p. 40, traduzida.

Para diagnóstico laboratorial de infecção do trato respiratório superior, como a COVID-19, pode-se usar amostras de swab nasofaríngeo, orofaríngeo, de sangue, soro, plasma ou saliva de pessoas potencialmente contaminadas com o vírus SARS-CoV-2 (POLATOĞLU et al., 2023; MAIA et al., 2022).

O swab nasofaríngeo é considerado o padrão de referência para detecção de SARS-CoV-2 (TALI et al., 2021). Em casos de evolução da gravidade da COVID-19 para o trato respiratório

inferior, amostras adicionais de saliva, escarro e secreções endotraqueais são fortemente recomendadas para compor o diagnóstico (TALI et al., 2021). No geral, a gravidade da doença, a escolha da amostra, o momento de coleta e a escolha do teste são essenciais para a detecção precisa do SARS-CoV-2 (TALI et al., 2021).

Teste da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)

Os testes moleculares se baseiam na identificação da sequência de nucleotídeos do material genético do patógeno investigado (POLATOĞLU et al., 2023; DONG et al., 2023; CHENG et al., 2023). Neste caso, o teste molecular é aplicado para avaliar a presença do vírus através do sequenciamento da fita simples de RNA do SARS-CoV-2. Esses ensaios também servem para identificar alterações na expressão gênica que configuram novas variantes do patógeno (POLATOĞLU et al., 2023). Vários ensaios moleculares têm sido usados para detecção do SARS-CoV-2. No entanto, o PCR é o teste padrão-ouro de diagnóstico da COVID-19 (POLATOĞLU et al., 2023; HU et al., 2021; DONG et al., 2023; CHENG et al., 2023).

Para realizar o PCR coletam-se amostras do trato respiratório, inferior ou superior, ou ainda de sangue ou saliva (POLATOĞLU et al., 2023). O teste possui alta sensibilidade e especificidade e pode ser feito de 2 a 7 dias após o início dos sintomas, sendo mais eficaz no quinto dia de sintoma (Figura 5) (TALI et al., 2021; MAIA et al., 2022; DONG et al., 2023). Mesmo sendo considerado o teste padrão de referência, o PCR demanda equipamentos de alto custo e um profissional capacitado para interpretar o resultado (MAIA et al., 2022; DONG et al., 2023; CHENG et al., 2023). O resultado pode estar disponível em até 2 horas se o equipamento de análise estiver no local de coleta (POLATOĞLU et al., 2023). Caso contrário, pode levar até 3 dias (MAIA et al., 2022). Isso limita sua aplicação para testagem em massa.

Figura 5 – Etapas para a detecção de SARS-CoV-2 com PCR em tempo real. Abreviatura: RT-PCR: Real Time *C-Reactive Protein*.



Fonte: Tali et al. (2021) traduzida.

O PCR também pode ser realizado a partir de amostras de fezes para detecção de RNA do SARS-CoV-2, independente do paciente ter sintomas gastrointestinais (TALI et al., 2021).

Estudos relatam que a eliminação do vírus pelas fezes pode ocorrer por um período mais longo do que em amostras do trato respiratório (TALI et al., 2021; TANG et al., 2020; HANG; WANG; XUE, 2020; VAN DOORN et al., 2020; KIM et al., 2020). No entanto, foi observado que apenas 1% dos pacientes tiveram diagnóstico de COVID-19 positivo por amostra fecal quando a do trato respiratório foi negativa (TALI et al., 2021; VAN DOORN et al., 2020; WU et al., 2020). Assim, mais estudos são necessários para confirmar o uso de amostras fecais no diagnóstico laboratorial por PCR da COVID-19.

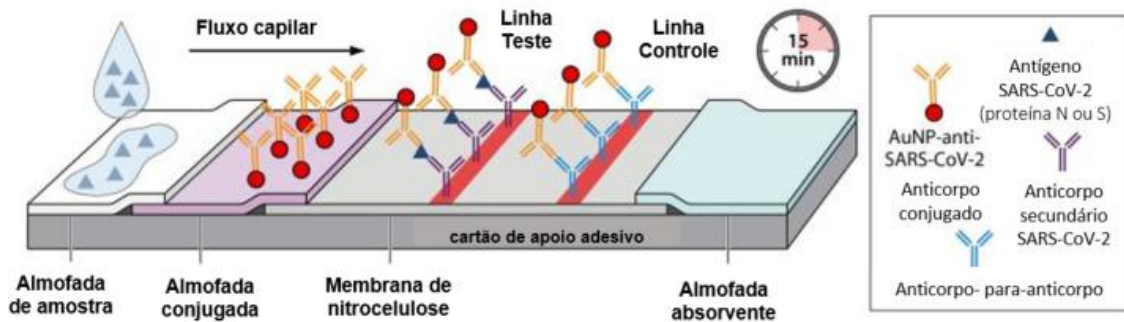
Detecção de antígenos virais

O teste de antígeno é comumente realizado por meio de amostras de swab do trato respiratório superior (swab nasofaríngeo) e detecta o vírus replicante ativo em estágios iniciais de infecção (TALI et al., 2021; CHENG et al., 2023). Deve ser realizado durante os primeiros 1 a 7 dias de sintomas por ser mais sensível às altas cargas virais. As proteínas estruturais S e N são os dois antígenos detectados neste exame (TALI et al., 2021). A técnica mais utilizada é a de ensaios imunocromatográficos de fluxo lateral ou ensaios de fluxo lateral (do inglês *Lateral Flow Immunoassay* - LFIA). Estes são conhecidos como testes rápidos em dispositivos portáteis, fáceis de utilizar e de realizar leitura do resultado (TALI et al., 2021). O resultado pode ser obtido em um intervalo de 5 a 30 minutos (TALI et al., 2021; HSIEH et al., 2021).

Os antígenos são coletados por meio de swab nasofaríngeo e ficam em contato com uma solução. Esta, por sua vez, é inserida em um poço com uma almofada que contém anticorpos monoclonais do vírus SARS-CoV-2 e nanopartículas de ouro coloidal. Se houver presença do vírus na amostra coletada, o antígeno se combinará com os anticorpos monoclonais e as nanopartículas de ouro coloidal e migrará por capilaridade ao longo do dispositivo até uma membrana de nitrocelulose. Essa membrana contém mais anticorpos SARS-CoV-2 e, quando em contato com uma amostra de antígenos secundários, forma um complexo antígeno e anticorpo, visível a olho nu, que é exibido como uma linha no dispositivo, indicando o resultado positivo do teste. O teste só é considerado válido se a linha de controle também for formada, porque isso garante que o fluido se movimentou por capilaridade para todo o dispositivo (Figura 6) (TALI et al., 2021).

A sensibilidade do teste rápido de antígeno é em torno de 56% e a especificidade de 99% (TALI et al., 2021; HSIEH et al., 2021). No entanto, são testes de baixo custo e rápido resultado, que podem ser usados quando não houver disponibilidade de outros testes.

Figura 6 – Teste de antígeno para detecção de SARS-CoV-2. Princípio de um ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral (*Lateral Flow Immunochromatographic Assay - LFIA*).



Fonte: Tali et al. (2021) traduzida.

Imunodeteção/sorologia

A imunodeteção, baseada em testes sorológicos, identifica anticorpos produzidos pelo sistema imunológico em resposta a uma infecção (CHENG et al., 2023). Os principais anticorpos testados para SARS-CoV-2 são a presença de imunoglobulina A (IgA), imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) em amostras de sangue, soro ou plasma de um indivíduo com provável infecção. A possibilidade de identificação desses anticorpos em outros fluidos corporais, como a saliva, tem sido estudada (TALI et al., 2021).

No entanto, o processo invasivo necessário para a coleta de sangue pode limitar o seu emprego como método frequente. Como alternativa, a saliva tem sido relatada como um biofluido rico na avaliação da imunidade para diversas doenças, especialmente aquelas em que a boca é uma via de infecção. Assim, o fluido oral é uma fonte potencial de imunoglobulinas, como a imunoglobulina G (IgG) emitida pelo sangue e que chega à cavidade oral pelo fluido crevicular gengival e a imunoglobulina A (IgA) emitida pelas glândulas salivares. A produção de IgA secretora reflete a imunidade da mucosa, o que pode impactar a transmissão da COVID-19, além da atual redução de casos sintomáticos e graves. Além disso, a coleta de saliva é fácil, não invasiva e requer instruções relativamente simples, representando diversas vantagens em relação às amostras de sangue (GUERRA et al., 2022).

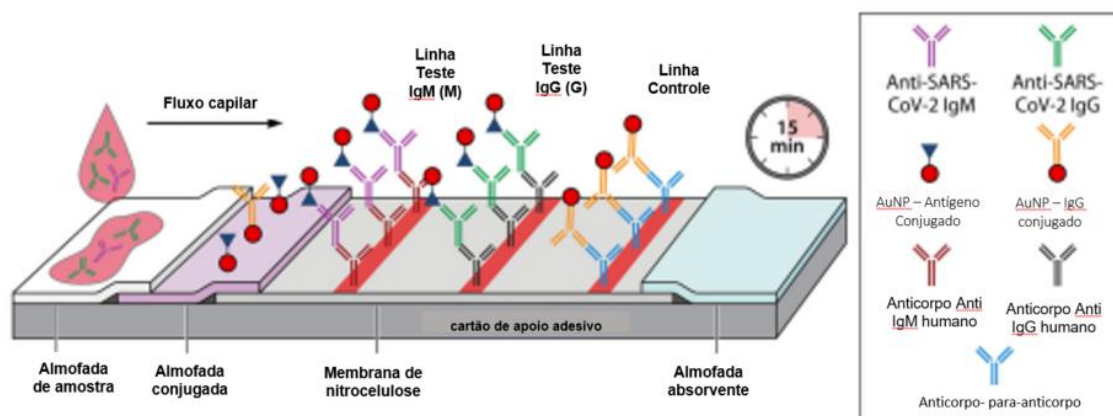
A IgM reflete infecção recente por aumentar rapidamente e diminuir logo após o fim da infecção (DONG et al., 2023; CHENG et al., 2023). A IgG persiste por mais tempo, refletindo infecções passadas e imunidade de longo prazo (DONG et al., 2023; CHENG et al., 2023). A IgA é pouco utilizada para mensuração diagnóstica, mas deve ser testada junto com IgM no início dos

sintomas e tem sido correlacionada com a gravidade da doença (TALI et al., 2021; DONG et al., 2023).

A avaliação da amostra coletada para teste sorológico pode ser feita por detecção com o método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), que requer leitura colorimétrica e é muito sensível à IgG após 10 dias de sintomas; ou pelo teste LFIA, comumente usado por ser um teste rápido e portátil, que detecta anticorpos produzidos contra o vírus com resultado disponível em até 30 minutos (POLATOĞLU et al., 2023; DONG et al., 2023).

O teste rápido de anticorpos por LFIA tem um sistema semelhante ao teste rápido de antígenos. O examinador coleta uma amostra de sangue, soro ou plasma e coloca em uma almofada de amostra no dispositivo de teste. Nesta almofada há antígenos do SARS-CoV-2 e nanopartículas de ouro coloidal. Se houver anticorpos IgM e/ou IgG para SARS-CoV-2 na amostra coletada haverá formação de um complexo antígeno-anticorpo. Por ação de capilaridade, o líquido flui pelo dispositivo e é capturado pelas linhas de teste que contém anticorpos anti-IgM (linha teste IgM) e anticorpos anti-IgG (linha teste IgG), resultando na coloração da linha teste de acordo com o anticorpo presente na amostra. O teste só é considerado válido se a linha de controle também for formada, garantindo que o fluido se movimentou por capilaridade para todo o dispositivo (TALI et al., 2021). A Figura 7 ilustra o processo de capilaridade do fluido.

Figura 7 - Imunoensaios sorológicos de fluxo lateral para detecção de anticorpos específicos para SARS-CoV-2.



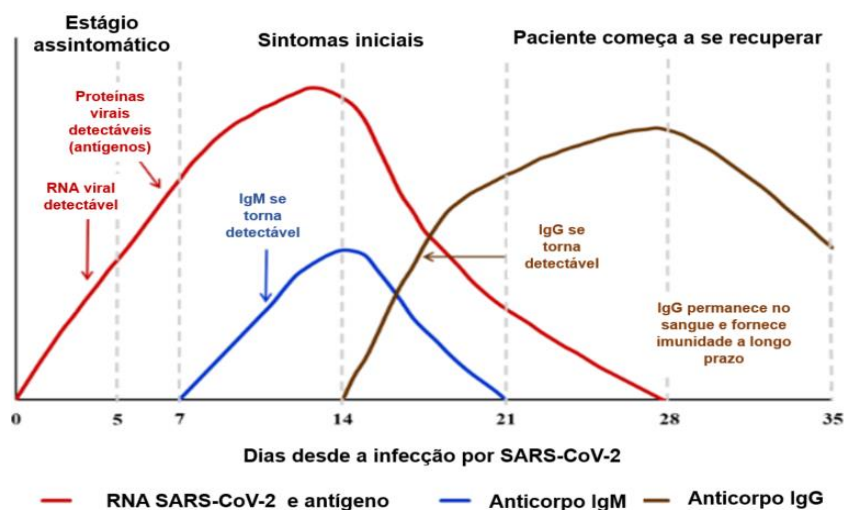
Fonte: Tali et al. (2021) traduzida.

Para aqueles pacientes com alta suspeita de COVID-19, mas teste de PCR negativo, o teste sorológico é fortemente recomendado (DONG et al., 2023). Além disso, a sorologia permite a identificação de pessoas que foram infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 por meio da detecção de IgG. A recomendação é que a sorologia seja feita a partir do nono dia do início dos sintomas para detecção de IgM e/ou IgG (POLATOĞLU et al., 2023). Os testes sorológicos de anticorpos são

testes rápidos e são mais utilizados por ter menor custo. Eles têm uma taxa de 68,4% de sensibilidade, podendo ter grande número de falsos-negativos (OLEARO et al., 2021). No entanto, são recomendados em caso de suspeita clínica em áreas com poucos recursos para realização de PCR (POLATOĞLU et al., 2023).

A Figura 8 resume a janela de detecção de SARS-CoV-2 por PCR ou testes sorológicos do início ao fim da apresentação de sintomas.

Figura 8 – Relação entre a quantidade/tipo de anticorpo gerado contra SARS-CoV-2 (IgG e IgM) e o estágio detectável clínico e viral da doença COVID-19.



Fonte: Hsieh et al. (2021) traduzida.

Diagnóstico ou monitoramento

A tomografia de tórax e os testes de biomarcadores sanguíneos são usados como método de detecção rápida quando não há disponibilidade de testes moleculares ou quando o teste molecular tem resultado negativo, mas ainda há fortes indícios clínicos de COVID-19 (HU et al., 2021; MAIA et al., 2022). Os achados na tomografia auxiliam na avaliação do comprometimento pulmonar.

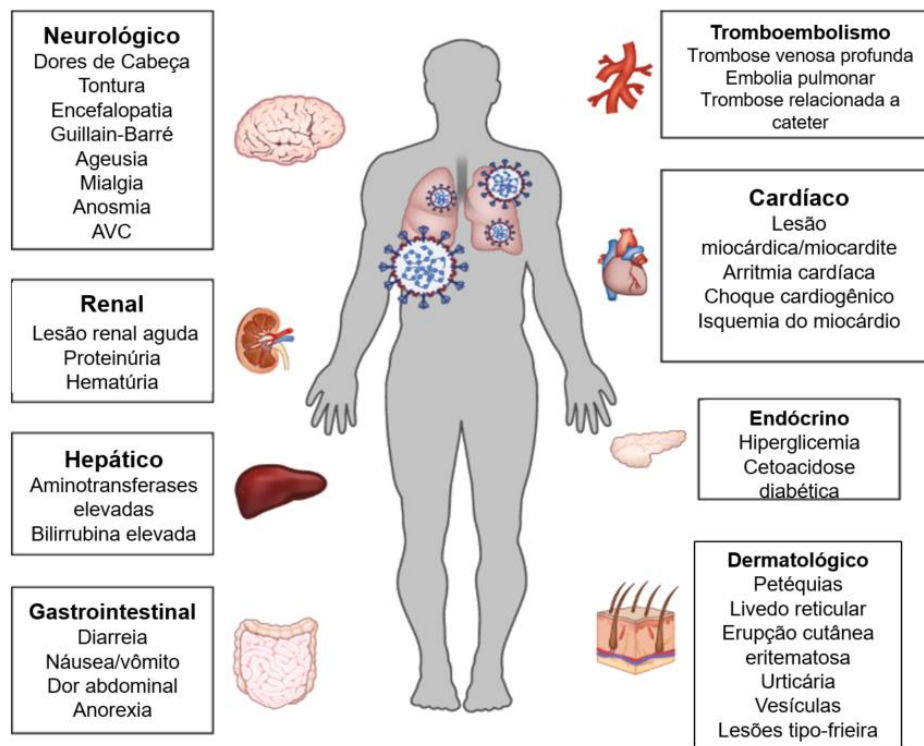
É fortemente recomendado que pessoas com qualquer indício de sintoma realize o teste de detecção para COVID-19 e, no caso de resultado positivo, as pessoas mais próximas e que tiveram contato nos últimos 14 dias também realizem o teste. Além de sintomas respiratórios, outros sintomas têm sido relatados na literatura (sintomas extrapulmonares).

Sintomas Extrapulmonares

Embora a COVID-19 tenha causado muitas complicações respiratórias, como pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo, outras manifestações sistêmicas têm sido relatadas

(Figura 9) (POLATOĞLU et al., 2023; GUPTA et al., 2020; VÁSQUEZ et al., 2022). Isso deve ao tropismo do vírus pelos receptores de ECA2 que estão presentes na maioria dos órgãos (VÁSQUEZ et al., 2022). Essa é a hipótese para a maioria dos sintomas extrapulmonares da COVID-19. Além disso, algumas manifestações são associadas com a tempestade citocinérgica, provocada pela ativação excessiva do sistema imune inato na tentativa de combater o vírus SARS-CoV-2, e por mecanismos mediados por anticorpos do sistema imune adaptativo (POLATOĞLU et al., 2023; GUPTA et al., 2020; VÁSQUEZ et al., 2022).

Figura 9 – Manifestações extrapulmonares comuns da COVID-19.



Fonte: Gupta et al. (2020) traduzida.

As lesões teciduais causadas pela infecção por SARS-CoV-2 em diversos órgãos podem ser persistentes, mesmo após o fim da detecção laboratorial do vírus (POLATOĞLU et al., 2023).

Como relatado anteriormente, a maioria das crianças com COVID-19 são assintomáticas ou apresentam sintomas leves. Um número considerável de crianças tem apresentado sintomas de choque inflamatório grave que ficou conhecido como Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) (ACOSTA et al., 2022). O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos (CDC, 2022) define um caso de MIS-C como:

- Indivíduo menor de 21 anos de idade apresentando febre, evidência laboratorial de inflamação e evidência de doença clinicamente grave requerendo hospitalização, com

envolvimento multissistêmico (≥ 2) de órgãos (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico); e

- Sem diagnósticos alternativos plausíveis; e
- Positivo para infecção atual ou recente por SARS-CoV-2 (COVID-19) por RT-PCR, sorologia ou teste de antígeno; ou exposição por contato com alguém positivo para COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas.

Já a OMS (WHO, 2022; PATEL, 2022) define casos de MIS-C como sendo:

- Indivíduos de 0-19 anos de idade;
- Febre por 3 dias ou mais; e
- Pelo menos dois dos seguintes sintomas:
 - Manifestações mucocutâneas com sinal de inflamação;
 - Hipotensão ou choque;
 - Anormalidades cardíacas;
 - Evidência laboratorial de coagulopatias;
 - Sintomas gastrointestinais agudos; e
- Marcadores inflamatórios elevados; e
- Nenhuma suspeita de outras infecções; e
- Teste de antígeno, sorologia ou PCR positivo para COVID-19, ou contato conhecido com paciente com COVID-19 confirmado.

Em geral, os principais sinais e sintomas sistêmicos de MIS-C relatados envolvem o sistema gastrointestinal (92%), cardiovascular (80%), mucocutâneo (74%) e respiratório (70%) (PATEL, 2022; FELDSTEIN et al., 2020). A hipótese é que a elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e a desregulação do sistema imune pós infecção por SARS-CoV-2 induza essas lesões sistêmicas (PATEL, 2022). Além disso, muitos estudos comparam a MIS-C com a doença de Kawasaki em crianças.

A doença de Kawasaki é uma vasculite causada por intensa resposta inflamatória e resposta imune desregulada que afeta artérias de médio calibre podendo provocar doenças cardíacas. A etiologia ainda é desconhecida, mas há suspeita de ser causada por agentes virais. As alterações em exames laboratoriais são semelhantes às alterações provocadas pela MIS-C. Por isso, essas duas manifestações têm sido comparadas (PATEL, 2022; NIKOLOPOULOU; MALTEZOU, 2022). Apesar disso, os pacientes com MIS-C tendem a desenvolver quadros mais graves (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação entre Síndrome Inflamatória Multissistêmica (*Multisystem Inflammatory Syndrome* – MIS-C) e doença de Kawasaki.

	MIS-C	Doença de Kawasaki
Idade	~10 anos	< 5 anos
Predisposição racial e étnica	Negra, hispânica	Asiático
Gênero	Homens > Mulheres	Homens > Mulheres
Suporte ventilatório	>50%	~50%
Sinais e sintomas comuns	Febre, sintomas gastrointestinais, manifestações cutâneas	Erupção cutânea, conjuntivite e alterações da mucosa oral
Envolvimento cardiovascular	Incomum	Comum

Fonte: Traduzido e adaptado de Patel (2022), p. 57.

Hoje, há relatos na literatura de síndrome inflamatória multissistêmica em adultos (ZAHORNACKY et al., 2023), mas que ainda precisa ser melhor investigada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão aborda os conhecimentos já descritos na literatura sobre a COVID-19, apontando a complexidade do vírus SARS-CoV-2 e as multifacetadas maneiras como ele afeta o corpo humano, de forma predominante no trato respiratório, mas também disseminado por todo o organismo, manifestando-se por meio de variados sinais e sintomas.

O conhecimento científico sobre a COVID-19 avança continuamente, permitindo-nos entender mais profundamente a natureza dessa infecção. No entanto, muitas incógnitas permanecem e, por isso, a pesquisa científica e atualização sobre o tema devem prosseguir de forma contínua e intensiva.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, R. A. H. et al. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. **Infect Dis Clin North Am**, v. 36, n. 2, p. 231-249, 2022. <https://doi.org/10.1016%2Fj.idc.2022.01.003>

AMORIM DOS SANTOS, J. et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A 6-Month Update. **Journal of Dental Research**, v. 100, n. 12, p.1321–1329, 2021. <https://doi.org/10.1177/002203452111029637>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis. **Guia de vigilância genômica do SARS-CoV-2: uma abordagem epidemiológica e laboratorial** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/comunicacao/guia-de-vigilancia-genomica-do-sars-cov-2-uma-abordagem-epidemiologica-e-laboratorial/@@download/file> Acesso em: 10 de set de 2023.

BUNYAVANICH, S.; DO, A.; VICENCIO, A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. **JAMA**, v.323, p. 2427–2429, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8707>

CARABELLI, A. M. et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. **Nat Rev Microbiol**, v. 21, n. 3, p. 162-177, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00841-7>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>

CHENG, L. et al. A review of current effective COVID-19 testing methods and quality control. **Arch Microbiol**, v. 205, n. 6, p. 239, 2023. <https://doi.org/10.1007%2Fs00203-023-03579-9>

DIOGUARDI, M. et al. Innate Immunity in Children and the Role of ACE2 Expression in SARS-CoV-2 Infection. **Pediatr Rep**, v. 13, n. 3, p. 363-382, 2021. <https://doi.org/10.3390/pediatric13030045>

DONG, T. et al. Diagnostics and analysis of SARS-CoV-2: current status, recent advances, challenges and perspectives. **Chem Sci**, v. 14, n. 23, p. 6149-6206, 2023. <https://doi.org/10.1039%2Fd2sc06665c>

DUAN, S. M. et al. Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation. **Biomed Environ Sci**, v. 16, n. 3, p. 246-255, 2003. <https://www.besjournal.com/en/article/id/d73449fd-b491-4458-9738-f1297a7f1040>

FAYYAD, D. et al. COVID-19: A Systematic Review of the Transmissibility, Pathogenesis, Entry Factors, and Signature Immune Response. **BioChem**, v. 2, n. 2, p. 115-144, 2022. <https://doi.org/10.3390/biochem2020009>

FELDSTEIN, L. R. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. **N Engl J Med**, v. 383, n. 4, p. 334-346, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>

GAO, Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. **J Med Virol**, v. 92, n. 7, p. 791-796, 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>

GOSTIN, L. O.; GRONVALL, G. K. The Origins of Covid-19 - Why It Matters (and Why It Doesn't). **New England Journal Medicine**, v. 388, n. 25, p. 2305-2308, 2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2305081>

GUERRA, E. N. S. et al. Saliva is suitable for SARS-CoV-2 antibodies detection after vaccination: a rapid systematic review. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1-14, 2022. <https://doi.org/10.3389%2Ffimmu.2022.1006040>

GUPTA, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nat Med**, v. 26, n. 7, p. 1017-1032, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>

HOLMES, E. C. et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. **Cell**, v. 184, n. 19, p. 4848-4856, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.017>

HUANG, N. et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. **Nat Med**, v. 27, n. 5, p. 892–903, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01296-8>

HSIEH, W. Y. et al. Development and Efficacy of Lateral Flow Point-of-Care Testing Devices for Rapid and Mass COVID-19 Diagnosis by the Detections of SARS-CoV-2 Antigen and Anti-SARS-CoV-2 Antibodies. **Diagnostics (Basel)**, v. 11, n. 10, p. 1760, 2021. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101760>

HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nat Rev Microbiol**, v. 19, n. 3, p. 141-154, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

HU, Q.; HE, L.; ZHANG, Y. Community Transmission via Indirect Media-To-Person Route: A Missing Link in the Rapid Spread of COVID-19. **Front Public Health**. v. 9, p. 687937, 2021. <https://doi.org/10.3389%2Ffpubh.2021.687937>

HUANG, Y. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples from Critically Ill Patients. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 201, n. 11, p. 1435-1438, 2020. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0572le>

HUNG, I. F. et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. **Hong Kong Med J**, v. 15, n. 9, p. 20-22, 2009. <https://doi.org/10.3201%2Fcid1009.040058>

JOHNSON, B. A. et al. Nucleocapsid mutations in SARS-CoV-2 augment replication and pathogenesis. **PLoS Pathog**, v. 18, n. 6, p. e1010627, 2022. <https://doi.org/10.1101/2021.10.14.464390>

KARAGIANNIDIS, C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. **Lancet Respir Med**, v. 8, n. 9, p. 853-862, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)

KARAGIANNIDIS, C. et al. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. **Lancet Respir Med**, v. 9, n. 5, p. e47-e48, 2021. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00101-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00101-6)

KESHEH, M. M. et al. An overview on the seven pathogenic human coronaviruses. **Rev Med Virol**, v. 32, n. 2, p. e2282, 2022. <https://doi.org/10.1002/rmv.2282>

KIM, J. M. et al. Detection and Isolation of SARS-CoV-2 in Serum, Urine, and Stool Specimens of COVID-19 Patients from the Republic of Korea. **Osong Public Health Res Perspect**, v. 11, n. 3, p. 112-117, 2020. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.3.02>

KIRTIPAL, N.; BHARADWAJ, S.; KANG, S.G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infect Genet Evol**, v. 85, p. 104502, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>

LAMERS, M. M.; HAAGMANS, B. L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature reviews microbiology**, v. 20, n. 5, p. 270-284, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>

LOOI, M. K. How are covid-19 symptoms changing? **BMJ**, v. 18, n. 380, p. 3, 2023. <https://doi.org/10.1136/bmj.p3>

LUDVIGSSON, J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. **Acta Paediatr.** 2020 Jun;109(6):1088-95. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>

MAHAJAN, S. et al. SARS-CoV-2 Infection Hospitalization Rate and Infection Fatality Rate Among the Non-Congregate Population in Connecticut. **Am J Med**, v. 134, n. 6, p. 812-816, 2021. <https://doi.org/10.1016%2Fj.amjmed.2021.01.020>

MAIA, R. et al. Diagnosis Methods for COVID-19: A Systematic Review. **Micromachines (Basel)**, v. 13, n. 8, p. 1349, 2022. <https://doi.org/10.3390%2Fmi13081349>

MARZOLI, F. et al. A systematic review of human coronaviruses survival on environmental surfaces. **Sci Total Environ**, v. 778, p. 146191, 2021. <https://doi.org/10.1016%2Fj.scitotenv.2021.146191>

MEISTER, T. et al. Clinical characteristics and risk factors for COVID-19 infection and disease severity: A nationwide observational study in Estonia. **PLoS One**, v. 17, n. 6, p. e0270192, 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270192>

MOHAN, B. S.; NAMBIAR, V. COVID-19: an insight into SARS-CoV-2 pandemic originated at Wuhan City in Hubei Province of China. **J Infect Dis Epidemiol**, v. 6m, n. 4, p. 146, 2020. <https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510146>

NIKOLOPOULOU, G. B.; MALTEZOU, H. C. COVID-19 in Children: Where do we Stand? **Arch Med Res**, v. 53, n. 1, p.1-8, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.07.002>

OCHANI, R. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. **Infez Med**, v. 29, n. 1, p. 20-36, 2021. https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_29_1_2021_3.pdf

OLEARO, F. et al. Handling and accuracy of four rapid antigen tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 compared to RT-qPCR. **J Clin Virol**, v. 137, p. 104782, 2021. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jcv.2021.104782>

PATEL, J. M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). **Curr Allergy Asthma Rep**, v. 22, n. 5, p. 53-60, 2022. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01031-4>

PETERSEN, E. et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. **Lancet Infect Dis**, v. 20, n. 9, p. e238-e244, 2020. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30484-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30484-9)

PLATTO, S. et al. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 538, p. 14-23, 2021. <https://doi.org/10.1016%2Fj.bbrc.2020.10.087>

POLATOĞLU, I. et al. COVID-19 in early 2023: Structure, replication mechanism, variants of SARS-CoV-2, diagnostic tests, and vaccine & drug development studies. **MedComm (2020)**, v. 4, n. 2, p. e228, 2023. <https://doi.org/10.1002%2Fmco2.228>

PRADHAN, M. et al. COVID-19: clinical presentation and detection methods. **J Immunoassay Immunochem**, v. 43, n. 1, p. 1951291, 2022. <https://doi.org/10.1080/15321819.2021.1951291>

SHORT, K. R.; COWLING, B. J. Assessing the potential for fomite transmission of SARS-CoV-2. **Lancet Microbe**, v. 4, n. 6, p. e380-e381, 2023. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00099-X](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00099-X)

SINGH, D.; YI, S. V. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. **Exp Mol Med**, v. 53, n. 4, p. 537-547, 2021. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00604-z>

SINGH, M. K. et al. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? **Comput Biol Med**. v. 130, p. 104219, 2021. <https://doi.org/10.1016%2Fj.combiomed.2021.104219>

SYED, A. M. et al. Rapid assessment of SARS-CoV-2-evolved variants using virus-like particles. **Science**, v. 374, n. 6575, p. 1626-1632, 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abl6184>

TALI, S. H. S. et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. **Clin Microbiol Rev**, v. 34, n. 3, p. e00228, 2021. <https://doi.org/10.1128/cmr.00228-20>

TANG, A. et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. **Emerg Infect Dis**, v. 26, n. 6, p. 1337-1339, 2020. <https://doi.org/10.3201%2Feid2606.200301>

V'KOVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 155-170, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>

VAN DOORN, A. S. et al. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 52, n. 8, p. 1276-1288, 2020. <https://doi.org/10.1111/apt.16036>

VAN DOREMALEN, N. et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. **N Engl J Med**, v. 382, n. 16, p. 1564-1567, 2020. <https://doi.org/10.1056/nejmc2004973>

VÁZQUEZ, J. B. et al. Manifestaciones sistémicas y extrapulmonares en la COVID-19. **Medicine (Madr)**, v. 13, n. 55, p. 3235-3245, 2022. <https://doi.org/10.1016%2Fj.med.2022.05.004>

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2023. Disponível em: <https://covid19.who.int/>

WU, H. et al. Nucleocapsid mutations R203K/G204R increase the infectivity, fitness, and virulence of SARS-CoV-2. **Cell Host Microbe**, v. 29, n. 12, p. 1788-1801, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.11.005>

WU, Y. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in fecal samples. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v.5, n. 5, p. 434-435, 2020. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30083-2)

ZAHORNACKY, O. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with Recent Infection with COVID-19. **Diagnostics (Basel)**, v. 13, n. 5, p. 983, 2023. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050983>

ZHANG, H. P.; SUN, Y. L. et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. **Allergy**, v. 78, n. 2, p. 369-388, 2023. <https://doi.org/10.1111/all.15593>

ZHANG, J. J.; DONG, X. et al. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. **Clin Rev Allergy Immunol**, v. 64, n. 1, p. 90-107, 2023. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>

ZHANG, J.; WANG, S.; XUE, Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. **J Med Virol**, v. 92, n. 6, p. 680-682, 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25742>

ZHANG, X. et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates interleukin-6 expression through cellular transcription factor NF-kappaB. **Virology**, v. 365, n. 2, p. 324-335, 2007. <https://doi.org/10.1016%2Fj.virol.2007.04.009>

ZHOU, L. et al. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. **BMC Infect Dis**, v. 21, n. 1, p. 496, 2021. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06222-4>