

ARTIGO ORIGINAL

Análise de sinais e sintomas de pacientes positivos e negativos para o COVID-19 em Belo Horizonte e região metropolitana

Analysis of signs and symptoms of positive and negative patients for COVID-19 in Belo Horizonte and the metropolitan region

Análisis de signos y síntomas de pacientes positivos y negativos para COVID-19 en Belo Horizonte y la región metropolitana

Laura Fontoura Castro Carvalho¹, Fernanda Guimarães Lopes¹, Bráulio Roberto Gonçalves Marinho Couto², Hoberdan Oliveira Pereira³, Marcilene Rezende Silva.¹

¹Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

²Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte, MG, Brasil.

³Hospital Metropolitano Odilon Behrens, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Recebido em: 24/08/2021

Aceito em: 09/09/2021

Disponível online: 09/09/2021

Autor correspondente:

Laura Fontoura Castro Carvalho

laurafontourac@gmail.com

RESUMO

Justificativa e Objetivos: É essencial promover estudos que envolvam a compressão o COVID-19, a fim de compreender, ainda mais, os mecanismos patológicos do vírus. O objetivo foi avaliar se há diferenças na proporção de alguns sinais e sintomas em pacientes positivos para SARS-Cov-2 em comparação com os pacientes de Belo Horizonte e da Região Metropolitana, que testaram negativo. **Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, com dados coletados em laudos de pacientes sintomáticos submetidos ao teste RT-PCR para SARS-CoV-2 entre março de 2020 a julho de 2020 em laboratório privado. Foi realizada uma análise univariada e multivariada por regressão logística para identificar fatores de risco para pacientes positivos para Covid-19. **Resultados:** Seis sintomas foram independentemente e fortemente associados com pacientes que testaram positivo: ageusia, anosmia, dor ocular, febre, tosse seca e inapetência, enquanto que: dor de garganta, rinorreia e dispneia foram associados a pacientes com exame negativo. Ao usar o modelo logístico para atribuir casos de COVID-19 previsto para probabilidades $\geq 0,5$ e controles para probabilidades $<0,5$, o modelo de previsão COVID-19 teve uma sensibilidade de 0,66 (0,61–0,72), uma especificidade de 0,70 (0,64–0,76), uma área sob a curva da curva característica de operação do receptor (ROC) de 0,75 (0,71–0,79). **Discussão:** o modelo logístico desenvolvido é baseado em sintomas semelhantes aos da influenza, fortemente associados à infecção por COVID-19, tanto como fatores de proteção quanto de risco. Este modelo pode ser usado para prever COVID-19 em ambulatório ou em casa, indicando quem precisa de teste RT-PCR urgente.

Descritores: Coronavirus. COVID-19. SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Background and Objectives: It is essential to promote studies involving the compaction of COVID-19, in order to further understand the pathological mechanisms of the virus. The objective was to assess whether there are differences in the proportion

of some signs and symptoms in patients positive for SARS-Cov-2 compared to patients from Belo Horizonte and the Metropolitan Region, who tested negative. **Methods:** Cross-sectional, retrospective study with data collected from reports of symptomatic patients obtained by the RT-PCR test for SARS-CoV-2 between March 2020 and July 2020 in a private laboratory. Univariate and multivariate logistic regression analysis was performed to identify risk factors for Covid-19 positive patients. **Results:** Six symptoms were independently and strongly associated with patients who tested positive: ageusia, anosmia, eye pain, fever, dry cough and inappetence, while: sore throat, rhinorrhea and dyspnea were associated with patients with negative test. When using the logistic model for COVID-19 cases predicted for odds > 0.5 and controls for odds < 0.5 , the COVID-19 prediction model had a sensitivity of 0.66 (0.61–0.72), a specificity of 0.70 (0.64–0.76), an area under the curve of the characteristic curve of the receiver operation (ROC) of 0.75 (0.71–0.79). **Discussion:** the logistic model developed is based on influenza-like symptoms, strongly associated with COVID-19 infection, both as protective factors and as risk factors. This model can be used to predict COVID-19 in an outpatient setting or at home, suitable for those who need urgent RT-PCR testing.

Keywords: *Coronavirus. COVID-19. SARS-CoV-2.*

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: Es fundamental promover estudios que involucren la compactación de COVID-19, con el fin de comprender mejor los mecanismos patológicos del virus. El objetivo fue evaluar si existen diferencias en la proporción de algunos signos y síntomas en pacientes positivos para SARS-Cov-2 en comparación con los pacientes de Belo Horizonte y la Región Metropolitana, que dieron negativo. **Métodos:** Estudio transversal, retrospectivo con datos recogidos de informes de pacientes sintomáticos obtenidos mediante la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 entre marzo de 2020 y julio de 2020 en un laboratorio privado. Se realizó un análisis de regresión logística univariante y multivariante para identificar los factores de riesgo para los pacientes positivos para Covid-19. **Resultados:** Seis síntomas se asociaron de forma independiente y fuerte con los pacientes que dieron positivo: ageusia, anosmia, dolor ocular, fiebre, tos seca e inapetencia, mientras que: dolor de garganta, rinorrea y disnea se asociaron con los pacientes con prueba negativa. Cuando se utilizó el modelo logístico para casos de COVID-19 predichos para probabilidades > 0.5 y controles para probabilidades < 0.5 , el modelo de predicción COVID-19 tuvo una sensibilidad de 0.66 (0.61-0.72), una especificidad de 0.70 (0.64-0.76), un área bajo la curva de la curva característica del funcionamiento del receptor (ROC) de 0,75 (0,71-0,79). **Discusión:** el modelo logístico desarrollado se basa en síntomas similares a los de la influenza, fuertemente asociados a la infección por COVID-19, tanto como factores protectores como de riesgo. Este modelo se puede utilizar para predecir COVID-19 en un entorno ambulatorio o en el hogar, adecuado para aquellos que necesitan pruebas de RT-PCR urgentes.

Palabras clave: *Coronavirus. COVID-19. SARS-CoV-2.*

INTRODUÇÃO

No final de 2019, um novo tipo de Coronavírus foi identificado em Wuhan, uma província de Hubei, na China. Esse novo vírus foi relacionado com o aumento de casos de pneumonia e se disseminou rapidamente pelo território chinês. Ainda em 2019, o novo coronavírus já havia resultado em uma epidemia chinesa e se espalhou para outros países em poucos meses. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) nomeou a nova forma de pneumonia como COVID-19, que significa *Coronavirus Disease* do ano de 2019.¹

O novo coronavírus é transmitido a partir do contato próximo entre os indivíduos, principalmente, por meio de gotículas respiratórias, quando o paciente infectado espirra, fala ou tosse. A infecção, também, pode ocorrer quando o indivíduo toca superfícies contaminadas e, em seguida, leva as mãos aos olhos, nariz ou boca.¹

A suspeita clínica de COVID-19 baseia-se em sintomas do trato respiratório, como tosse, dispneia, rinorréia, dor de garganta, além de febre (subjetiva ou $> 38^{\circ}\text{C}$), cefaleia, mialgia, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, anosmia, ageusia entre outros. Embora tais manifestações possam ocorrer em outras doenças respiratórias, a probabilidade de COVID-19 aumenta caso o paciente tenha viajado para área com transmissão comunitária elevada ou tenha tido contato próximo com paciente suspeito ou confirmado.²

O período de incubação da COVID-19 é geralmente de 14 dias a partir do momento da infecção. Após esse período, a maioria dos pacientes sintomáticos inicia com manifestações leves como cefaléia, mialgia e tosse. Outras manifestações, como diarreia, dor de garganta, anosmia e ageusia também podem ocorrer.⁸ Quando o paciente começa a apresentar sin-

tomas como febre e dispneia, geralmente o quadro pode estar associado com pneumonia, a manifestação grave mais comum da infecção.⁹

A gravidade da infecção pode variar de leve a grave, sendo mais comuns casos de infecções leves.¹⁰ A proporção de severidade da infecção varia de acordo com cada país e pode estar relacionada com dados demográficos, principalmente com a idade da população. Casos graves de COVID-19 podem ocorrer em indivíduos sem comorbidades prévias e de quaisquer idades, porém, pacientes com idades avançadas e com outros problemas de saúde estão mais relacionados à piores prognósticos.

O teste diagnóstico inicial de preferência para os casos suspeitos é o ensaio de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR), para detectar o RNA SARS-CoV-2 do trato respiratório superior.¹ Em alguns casos, o resultado do RT-PCR pode ser indeterminado ou inconclusivo, quando pouco material viral é detectado. Esses testes podem ser considerados positivos presuntivos, porém, é recomendado repetir o teste caso o paciente se encontre no início do curso da doença.³

Neste artigo, apresentam-se os resultados de um estudo realizado em Belo Horizonte, com indivíduos sintomáticos que realizaram o teste de RT-PCR para COVID-19. O objetivo do estudo foi estabelecer um valor preditivo dos sinais e sintomas iniciais para a positividade do teste para COVID-19 e descrever a frequência dos pacientes em relação à faixa etária, ao gênero, aos principais sintomas e diagnósticos finais.

Métodos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Ciências Médicas (CEPCM-MG), sob o número de

parecer 4.319.173 e CAAE 35929020.6.0000.5134. Foi realizado um estudo transversal retrospectivo, descritivo e quantitativo com dados coletados dos relatórios de um laboratório particular de Belo Horizonte de pacientes sintomáticos que realizaram o teste RT-PCR em tempo real para SARS-CoV-2.

Os critérios de inclusão da amostra foram pacientes sintomáticos submetidos ao exame RT-PCR para SARS-CoV-2 entre o período de Março de 2020 ao dia 28 de Julho de 2020. Os critérios de exclusão foram pacientes que apresentaram conclusão indeterminada no teste de RT-PCR e pacientes que não descreveram os sinais e sintomas apresentados no momento da realização do teste diagnóstico.

O tamanho da amostra de pacientes foi calculado considerando um estudo comparativo envolvendo duas proporções. Mais especificamente, a comparação entre pacientes com teste RT-PCR positivo para SARS-Cov-2 (Grupo 1) e pacientes com teste negativo para SARS-Cov-2 (Grupo 2). Para cada sinal e sintoma a ser analisado na pesquisa, considera-se p_1 a proporção de pacientes positivo para SARS-Cov-2 com o sinal/sintoma e p_2 , a proporção de pacientes negativos para SARS-Cov-2 o mesmo sinal/sintoma. Em cada análise, duas hipóteses foram avaliadas:

H0: a proporção de presença do sinal/sintoma f em pacientes positivos para SARS-Cov-2 é igual à proporção de presença do mesmo fator em pacientes negativos para o vírus; $p_1 = p_2$.

H1: a proporção de presença do sinal/sintoma f em pacientes positivos para SARS-Cov-2 é diferente da proporção de presença do mesmo fator em pacientes negativos para o vírus; $p_1 \neq p_2$.

Considerando um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), foram necessários 244 pacientes em cada grupo (positivos versus negativos para SARS-Cov-2) para identificar, com 90% de poder ($b = 0,10$), diferenças de pelo menos 15% entre os dois grupos para cada sinal/sintoma investigado, qualquer que seja a proporção encontrada em cada grupo de estudo.⁴

A coleta dos dados foi realizada entre Outubro de 2020 a Dezembro de 2020, a partir do sistema informatizado interno do Laboratório. A análise das informações foi feita entre Dezembro a Março de 2021 e incluiu o número do atendimento, os sintomas que tornaram o COVID-19 uma hipótese diagnóstica, o resultado do teste RT-PCR em tempo real para o vírus e o diagnóstico final. As tabelas geradas pelo sistema foram filtradas a partir do número do atendimento dos pacientes, a

fim de se garantir o cegamento da amostra.

Em um primeiro momento, as informações foram analisadas por meio de técnicas de estatística descritiva, com a construção de gráficos, tabelas e o cálculo de medidas tais como médias, desvios padrões e porcentagens, com o objetivo de resumir os dados.⁵ Fatores característicos dos pacientes foram calculados por meio de estimativas pontuais e por intervalos de 95% de confiança.⁶ Os fatores de risco e de proteção para óbito foram identificados por testes de hipóteses estatísticas bilaterais, considerando um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$). Variáveis contínuas foram avaliadas usando o teste t de Student ou teste não-paramétrico (caso necessário) e variáveis categóricas foram analisadas usando o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando necessário. Para cada fator analisado, foi obtida estimativa pontual para o risco relativo. Na última parte do estudo foi realizada análise multivariada por meio de regressão logística. O modelo final de regressão foi definido pelo método StepwiseForward. Três metodologias de Foward Stepwise foram usadas (Foward Stepwise Wald, Conditional Foward Stepwise e Foward Stepwise LR). A aplicabilidade do modelo de regressão logística para predição de cada desfecho foi avaliada pelas curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). Pela curva ROC, é possível visualizar o poder preditivo do modelo, em função de seus níveis de sensibilidade e especificidade em relação ao desfecho. A área sob a curva ROC é usada para se avaliar a precisão do modelo ou da capacidade do modelo de identificar corretamente uma determinada condição. Área acima de 0,9 é um excelente resultado. Já uma área entre 0,7 e 0,8 é considerado um resultado regular para o modelo, com boa capacidade preditiva acima de 0,8.⁷

RESULTADOS

Uma amostra de 501 pacientes com sintomas semelhantes aos da influenza foi submetida ao teste de RT-PCR COVID-19 entre setembro e dezembro de 2020. Metade dos pacientes, ou seja, 250/501 (50%) testaram positivos para Covid-19 e 251 de 501 (50%) testaram negativos para COVID-19. A idade, o sexo e 25 características clínicas foram avaliadas em uma análise univariada (Tabela 1). Em relação ao gênero, houve diferença significativa entre a positividade para Covid-19 entre o sexo feminino e masculino, entretanto o tamanho amostral entre as amostras foi bem diferente.

Tabela 1. Características clínicas avaliadas na análise univariada.

Características ou Características Clínicas	Categorias	Tamanho da amostra	Positividade para Covid-19	%	OR	P
Gênero	Feminino	305	139	46%	0,64	0,017
	Masculino	196	111	57%		
Faixa etária (anos)	< 18	38	12	32%	1,00	0,006
	18-29	81	40	49%	2,11	
	30-39	90	43	48%	1,98	
	40-49	70	45	64%	3,90	
	50-59	62	34	55%	2,63	
	60-69	44	27	61%	3,44	
	70-79	41	22	54%	2,51	
Ageusia	Sim	43	36	84%	5,86	0,000
	Não	458	214	47%		
Anosmia	Sim	42	35	83%	5,67	0,000
	Não	459	215	47%		
Artralgia	Sim	3	3	100%	-	0,124
	Não	498	247	50%		
Calafrios	Sim	13	10	77%	3,44	0,043
	Não	488	240	49%		

Dor de cabeça	Sim	142	72	51%	1,05	0,449
	Não	359	178	50%		
Obstrução nasal	Sim	22	13	59%	1,47	0,254
	Não	479	237	49%		
Rinorreia	Sim	108	39	36%	0,49	0,001
	Não	393	211	54%		
Dessaturação	Sim	29	10	34%	0,51	0,064
	Não	472	240	51%		
Dispneia	Sim	150	65	43%	0,69	0,034
	Não	351	185	53%		
Dor abdominal	Sim	6	3	50%	1,00	0,655
	Não	495	247	50%		
Dor nas costas	Sim	19	13	68%	2,24	0,078
	Não	482	237	49%		
Dor de garganta	Sim	85	33	39%	0,58	0,017
	Não	416	217	52%		
Dor ocular	Sim	11	10	91%	10,42	0,005
	Não	490	240	49%		
Dor torácica	Sim	13	9	69%	2,31	0,129
	Não	488	241	49%		
Espirros	Sim	11	3	27%	0,37	0,017
	Não	490	247	50%		
Inapetência	Sim	23	18	78%	3,82	0,004
	Não	478	232	49%		
Mialgia	Sim	105	61	58%	1,52	0,037
	Não	396	189	48%		
Febre	Sim	179	119	66%	2,89	0,000
	Não	322	131	41%		
Vômito	Sim	14	9	64%	1,84	0,206
	Não	487	241	49%		
Tosse seca	Sim	233	129	55%	1,51	0,014
	Não	268	121	45%		
Tosse produtiva	Sim	20	10	50%	1,00	0,586
	Não	481	240	50%		
Náusea	Sim	12	4	33%	0,49	0,193
	Não	489	246	50%		
Tontura	Sim	10	4	40%	0,66	0,378
	Não	491	246	50%		
Prostração	Sim	95	54	57%	1,41	0,082
	Não	406	196	48%		
Odinofagia	Sim	12	5	42%	0,71	0,389
	Não	489	245	50%		

Tabela 2. Modelo logístico combinado de sintomas.

Variável	Coefficiente de regressão	Erro Padrão	Odds Ratio	I.C. 95%	Valor-p
Ageusia	1,283	0,550	3,61	[1,23; 10,6]	0,020
Anosmia	1,087	0,546	2,97	[1,02; 8,64]	0,046
Rinorreia	-0,763	0,253	0,47	[0,28; 0,76]	0,003
Dispneia	-0,477	0,225	0,62	[0,4; 0,97]	0,034
Dor ocular	2,603	1,083	13,50	[1,62;112,69]	0,016
Febre	1,055	0,208	2,87	[1,91; 4,32]	0,000
Tosse seca	0,666	0,205	1,95	[1,3; 2,91]	0,001
Inapetência	1,228	0,551	3,41	[1,16; 10,05]	0,026
Dor de garganta	-0,611	0,277	0,54	[0,32; 0,93]	0,028
Constante	-0,541				

O modelo logístico combinando de sintomas para prever provável infecção por COVID-19 foi aplicado aos dados de todos os 501 pacientes (Tabela 2). Seis sintomas foram independentemente e fortemente associados com a positividade para COVID-19: ageusia (OR = 3,61), anosmia (OR = 2,97), dor nos olhos (OR = 13,50), febre (OR = 2,87), tosse seca (OR = 1,95) e inapetência (OR = 3,41), enquanto dor de garganta (OR = 0,54), rinorréia (OR = 0,47) e dispneia (OR = 0,62)

foram associadas à negatividade de Covid-19.

Ao usar o modelo logístico (Tabela 2) para atribuir casos de COVID-19 previsto para probabilidades $\geq 0,5$ e controles para probabilidades $< 0,5$, o modelo de previsão COVID-19 teve uma sensibilidade de 0,66 (0,61–0,72), uma especificidade de 0,70 (0,64–0,76), uma área sob a curva da curva característica de operação do receptor (ROC; Figura 1) de 0,75 (0,71–0,79).

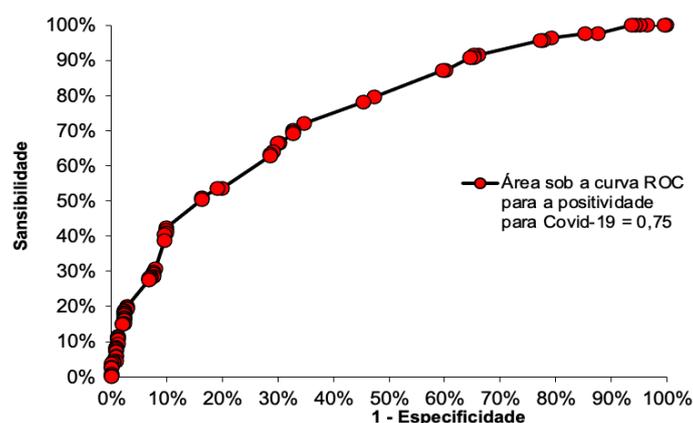


Gráfico 1. Curva ROC considerando o modelo de regressão logística para predição de COVID-19 com base em sinais e sintomas iniciais. Área sob a curva = 0,75 (I.C. 95% = (0,71–0,79): o modelo apresentou capacidade preditiva moderada.

DISCUSSÃO

Este estudo descreveu uma população de 501 adultos com sintomas compatíveis para COVID-19, entre março de 2020 e junho de 2020, metade deles com resultado positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2 e metade com resultado negativo. A média de idade dos pacientes foi de 48 anos, com 60% do sexo feminino. Dessas, 46% testaram positivo, número significativamente inferior quando comparado aos 57% dos testes positivos na população masculina. Na literatura, a média de idade dos pacientes positivos para COVID-19 foi de 46 anos, sem predomínio entre os sexos.¹¹ No presente estudo houve predomínio de positividade no sexo masculino, entretanto o tamanho amostral foi discrepante.

No que diz respeito aos sintomas relatados pelos pacientes no momento da realização do teste diagnóstico, seis sintomas principais foram fortemente associados à positividade para COVID-19, como ageusia, anosmia, dor ocular, febre, tosse seca e inapetência. Na metanálise e revisão sistemática realizada por Jing Yang et al,¹¹ os sintomas mais comuns relacionados à infecção foram tosse, fadiga e dispnéia. Febre foi o sintoma mais descrito, seguido por tosse seca, na maioria das coortes realizadas com a descrição dos quadros clínicos de COVID-19.¹² Em nosso estudo, 179 pacientes relataram febre, sendo que 119 destes apresentaram resultado positivo para COVID-19. Já em relação à tosse seca, 233 participantes mencionaram essa condição e 129 receberam o resultado positivo.

Reconhecer a anosmia e a disgeusia como possíveis sintomas para COVID-19 é de extrema importância para a comunidade médica. Nos pacientes do nosso estudo, dos 43 que relataram ageusia 84% receberam o teste positivo e, dos 42 que relataram anosmia, 85% estavam positivos. Cabe ressaltar, que a provável patogênese para tais alterações otorrinolaringológicas podem não estar relacionadas apenas à obstrução nasal, uma vez que foram descritas perdas olfativas pós-virais, decorrentes de uma possível lesão do sistema neural, que resulta em permanência dos sintomas por tempo prolongado. Pesquisadores constataram em modelos envolvendo camundongos, que ocorre a penetração transneuronal do SARS-CoV através do bulbo olfatório. Ademais, o receptor da enzima conversora de angiotensina 2, alvo do vírus para a ligação e penetração nas células, é amplamente expresso nas células epiteliais da mucosa da cavidade oral.^{13,14}

No presente estudo, entre os pacientes que relataram dor ocular, 90% tiveram resultado de RT-PCR positivo. Um

estudo de análise de manifestações oculares envolvendo 216 crianças em Wuhan, China, evidenciou algumas possíveis alterações oftalmológicas esperadas diante da contaminação com SARS-CoV: aumento da secreção conjuntival, dor ocular e lacrimejamento. Ademais, podemos relacionar esses sinais e sintomas a possíveis quadros de cefaleias sobrepostas.¹⁵

Foi observado que os principais sinais ou sintomas relatados pelos pacientes que se relacionaram com a negatividade dos testes diagnósticos para COVID-19 foram dor de garganta, rinorreia e dispnéia. Dos pacientes que queixaram dor de garganta, 52% estavam negativos e dos pacientes que apresentavam rinorreia, 54% demonstraram resultados de RT-PCR negativos para o novo coronavírus.

Em relação à dispnéia, apesar de ser um sintoma, frequentemente, apresentado pelos pacientes com COVID, no presente estudo, houve maior associação com testes negativos.¹² Tal resultado pode ter ocorrido devido ao fato de que outras doenças respiratórias podem apresentar esses sintomas. Um estudo realizado por Zayet et al,¹⁶ no qual comparou os sintomas de pacientes com COVID-19 e de pacientes com Influenza, observou que dispnéia e dor de garganta foram estatisticamente mais frequentes no grupo positivo para influenza. Além disso, apesar de haver relatos de dispnéia como sintoma inicial da COVID-19, nosso estudo foi feito com base na descrição dos pacientes, que pode ter sido influenciada por fatores emocionais no momento da realização do PCR.¹⁷

AGRADECIMENTOS

A autora Laura Fontoura Castro Carvalho, em sua condição de bolsista pelo Programa de bolsa de Iniciação Científica (PROBIC), agradece à Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais pelo apoio à pesquisa. Os autores declaram não haver conflito de interesse que poderia se constituir em um impedimento para a publicação deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Patel A, Jernigan DB, Abdirizak F, Abedi G, Aggarwal S, Albina D, et al. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak — United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]*. 2020

- Feb 7;69(5):140–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6905e1
2. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Jun 19;69(24):759–65. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
 3. INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA - Guidelines on the Diagnosis of COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnosics>.
 4. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Hearst NB, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 2a edição. Porto Alegre: Art-med; 2003. 374 p.
 5. Soares JF, Siqueira AL. *Introdução à Estatística Médica*. 2a Edição. Belo Horizonte: Coopmed; 2002. 300 p.
 6. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. 1st editio. London: Chapman & Hall; 1991. 624 p.
 7. Câmara FP. *Psiquiatria e estatística V: Validação de procedimentos diagnósticos pela curva R.O.C*. *Psychiatry Online*. 2009;14:1–3.
 8. 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 30;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
 9. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb;395(10223):514–23. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
 10. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, Lindstrom S, Stenger MR, Anderson TC, et al. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus — United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Feb 14;69(6):166–70. doi: 10.15585/mmwr.mm6906e1.
 11. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 May;94:91–5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
 12. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020 Jun;21:22–7. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.021
 13. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jun 11;92(6):552–5. doi: 10.1002/jmv.25728
 14. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 28;71(15):889–90. doi: 10.1093/cid/ciaa330
 15. Ma N, Li P, Wang X, Yu Y, Tan X, Chen P, et al. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2020 Oct 1;138(10):1079. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3690
 16. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer P-Y, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect* [Internet]. 2020 Oct;22(9):481–8. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.016
 17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 17;323(11):1061. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017