



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
CAMPUS TOLEDO

**CURSO DE MEDICINA**



### PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

#### TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

**Título original:** Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus-2: A Narrative Review

**Autores:** CHENG, Matthew P.; PAPENBURG, Jesse; DESJARDINS, Michaël et al.

**Publicado em:** Annals of Internal Medicine; April 13, 2020

**DOI:** 10.7326/M20-1301

#### Revisão narrativa

### Testes diagnósticos para Síndrome Respiratória Aguda Grave decorrente do Coronavirus -2 : Uma revisão narrativa

#### Pontos-chave:

- A pandemia de COVID-19 demonstra o papel essencial dos diagnósticos no controle de doenças transmissíveis
- Testes laboratoriais moleculares para detecção de SARS-CoV-2 em amostras respiratórias são atualmente o padrão de referência para o diagnóstico de COVID-19, no entanto, tecnologias de teste instantâneo e imunoenaios sorológicos têm surgido rapidamente
- A implantação de diagnósticos precoces e em grande escala de SARS-CoV-2 para rastreamento de casos auxiliou a conter a epidemia em diversos países
- Necessidades clínicas e de saúde pública urgentes direcionam um esforço global sem precedentes para aumentar a capacidade de testagem.

#### INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi identificado um grupo de pacientes com pneumonia por causa desconhecida, em Wuhan, China (1). O patógeno foi subsequentemente identificado como coronavírus-2 relacionado à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2.) (2), um betacoronavírus recém-descrito. Este vírus, agora reconhecido como o agente etiológico da COVID-19, é o sétimo coronavírus conhecido a infectar humanos (1). Desde o reconhecimento da COVID-19, houve um crescimento exponencial do número de casos em todo o mundo. Em 1º de abril de 2020, a Organização Mundial da Saúde registrou mais de 926.000 casos em 195 países, áreas ou territórios (3). Os motivos para a rápida propagação incluem: alta transmissibilidade do vírus (4,5), principalmente por portadores assintomáticos ou minimamente sintomáticos (6,7); a aparente ausência de imunidade cruzada com outras infecções virais e atraso nas medidas de saúde pública (8-10).

Idade e presença de comorbidades aumentam o risco de morte entre pacientes com COVID-19 (11-12). As manifestações clínicas da COVID-19 em crianças são menos graves do que aquelas em adultos, ainda que idade menor que 1 ano pareça aumentar o risco para desenvolvimento de doença crítica (13). A taxa de mortalidade estimada atualmente varia entre 0,6% a 7,2% de acordo com a região e parece ser substancialmente maior do que a taxa de mortalidade de 0,1% da gripe sazonal (12, 14, 15). No entanto, as atuais taxas de mortalidade da COVID-19 estão provavelmente superestimadas devido ao fato de que em muitos países está ocorrendo testagem preferencial em pacientes com doença grave, que estão em risco de morte (12,16). Na Alemanha e Coreia do Sul, a taxa de mortalidade é menor que 0,5%, provavelmente porque há ampla testagem, revelando um denominador maior de pacientes com doença leve (17).

É estimado que antes da implementação de restrições de viagens em larga escala na China, casos não diagnosticados de SARS-CoV-2 tenham atuado como fonte de infecção para 79% dos casos documentados (7). Estas observações enfatizam o papel fundamental da ampla e precisa testagem diagnóstica nesta pandemia. Aqui, nós revisamos os conjuntos atuais de testes para SARS-CoV-2, destacamos as lacunas na capacidade atual de diagnóstico e propomos potenciais soluções.

## MÉTODOS

Nós realizamos busca na base de dados PubMed por artigos sobre SARS-CoV-2 e diagnósticos. Os termos de pesquisa do Medical Subject Headings (MeSH) utilizados foram: *“Coronavirus”* [MeSH]; *“Coronavirus Infections”* [MeSH]; *“Severe Acute Respiratory Syndrome”*[MeSH]; *“Betacoronavirus”*[MeSH]; *“SARS Virus”*[MeSH]; *“Polymerase Chain Reaction”*[MeSH]; *“Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction”*[MeSH]; *“High-Throughput Nucleotide Sequencing”*[MeSH]; *“Sensitivity and Specificity”*[MeSH]; *“Point-of-Care Testing”*[MeSH]; *“Antigens”*[MeSH]; *“Serology”*[MeSH]; *“Immunoglobulin G”*[MeSH]; *“Immunoglobulin M”*[MeSH]; *“Clustered Regularly*

*Interspaced Short Palindromic Repeats”*[MeSH]; *“CRISPR-Cas Systems”*[MESH]; e *“Diagnosis, Differential”*[MESH]. Foram utilizados termos de pesquisa não-MeSH: *covid, SARS, SARS-CoV, pcr, digital droplet PCR, next generation sequencing, point-of-care test, antigen, analyte, serology, immunoglobulin, CRISPR-CAS, Diagnos, e turn around time*. Apenas artigos com seres humanos e publicados a partir de 2003 foram incluídos. Artigos escritos em outros idiomas que não inglês e francês foram excluídos. Analisamos os títulos e resumos dos resultados na busca por informações relevantes. Iniciando com os artigos encontrados nesta pesquisa, usamos uma estratégia de pesquisa em bola de neve, examinando referências úteis e artigos semelhantes e recuperando aqueles considerados relevantes. Além disso, especialistas foram consultados para literaturas adicionais. Diretrizes e estudos de organizações internacionais foram utilizadas quando apropriado. Esta pesquisa foi atualizada pela última vez em 1º de abril de 2020.

## O PAPEL DE TESTES DIAGNÓSTICOS NA PANDEMIA DE SARS-CoV-2

O objetivo primário para contenção de uma epidemia é a redução da transmissão da doença, reduzindo o número de pessoas suscetíveis na população ou reduzindo o número reprodutivo básico ( $R_0$ ). Este número é modulado por fatores como a duração da expansão viral, infectividade do organismo e a matriz de contatos entre pessoas infectadas e suscetíveis (18). Considerando a falta de vacinas e tratamentos efetivos (19), a única ferramenta atualmente disponível para reduzir a transmissão de SARS-CoV-2 é identificar e isolar pessoas contagiosas.

A aplicação de testes para SARS-Cov-2 têm variado amplamente em todo o mundo. Alguns países asiáticos demonstraram o poder da preparação, sistemas flexíveis de isolamento e busca ativa intensa por casos. A Coreia do Sul desacelerou drasticamente a epidemia ao implementar um sistema de testagem jamais visto (20). Utilizando medidas inovadoras, a Coreia do Sul realizou mais de 300.000 testes (5.828,6

testes/milhão de habitantes) nas 9 semanas seguintes à identificação do primeiro caso (20,21). Singapura utilizou uma ampla definição de casos, rastreamento ativo de contatos e isolamento (10). Além disso, para identificar pessoas infectadas que não se enquadravam na definição de caso da doença, Singapura analisou pacientes com pneumonia e doenças semelhantes à influenza em hospitais e unidades básicas de saúde, pacientes doentes em terapia intensiva, além de mortes por possível causa infecciosa (10). Taiwan e Hong Kong adotaram medidas similares (22). Estes países implementaram rapidamente recursos e estratégias intensivas que priorizavam ampla testagem e isolamento para interromper a cadeia de transmissão (20,22).

Considerando a ampla transmissão da doença, o papel de testes diagnósticos é dependente do tipo de teste disponível, dos recursos necessários para o teste e do tempo para obtenção dos resultados. Por exemplo, a rápida identificação de casos em pacientes hospitalizados permanece como prioridade máxima a fim de alocar apropriadamente equipamentos de proteção individual e prevenir a transmissão nosocomial e, subsequente, transmissão comunitária (23,24). Da mesma maneira, decisões de tratamento específico e pesquisas clínicas em andamento dependem do diagnóstico imediato.

## **TESTES DIAGNÓSTICOS: DEFININDO PRINCIPAIS CASOS PARA USO**

Mesmo com a rápida velocidade com que testes diagnósticos precisos para SARS-CoV-2 têm sido desenvolvidos e disponibilizados, as ferramentas atuais suprem apenas parcialmente a maioria das necessidades clínicas. A **figura 1** ilustra diferentes indicações para testagem de pessoas com COVID-19 suspeita ou confirmada. Para cada situação, a consideração mais importante é o quanto o resultado do teste ajudará na decisão clínica. Os projetos de testes devem considerar diversos parâmetros, como se o teste detecta a infecção diretamente (o vírus em si) ou indiretamente (anticorpos do hospedeiro), tempo de

resposta do teste, capacidade de serem realizados diversos testes ao mesmo tempo (isto é, taxa de transferência), a necessidade de um número mínimo de amostras antes de iniciar o teste (ou lote), e capacidade de realizar o teste em condições com pouca infraestrutura (como em navios de cruzeiros ou comunidades isoladas). O potencial para uso imediato no ponto de atendimento depende da complexidade do teste. A *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* classifica testes diagnósticos de acordo com sua complexidade: testes de baixa complexidade (waived tests) estão disponíveis para uso imediato nos locais, enquanto testes de complexidade moderada e elevada devem ser realizados em laboratórios. O uso pretendido também determina quais amostras são ideais ou viáveis. Por fim, é importante reconhecer que a precisão diagnóstica aceitável de um teste varia de acordo com o caso aplicado. Por exemplo, a sensibilidade e especificidade requeridas para um método utilizado para confirmar resultados de testes de rastreamento não necessitam ser tão rigorosas quanto aquelas para diagnósticos isolados, uma vez que o grupo de pessoas sendo testadas já contém infecções verdadeiras. A *Foundation for Innovative New Diagnostics* publicou diretrizes detalhadas sobre a prioridade de casos para teste a serem considerados pelos desenvolvedores de testes e governantes (26).

## **QUEM TESTAR: RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA DIAGNÓSTICO NOS ESTADOS UNIDOS**

Em resposta ao rápido desenvolvimento da pandemia COVID-19, países têm utilizado diferentes abordagens de testagem dependendo da sua capacidade, recursos de saúde pública e propagação do vírus na comunidade. Nos Estados Unidos, as indicações e capacidade para testes diagnósticos foram limitadas no início do surto, devido às barreiras regulatórias relacionadas ao uso de novos testes. Para expandir o acesso a testes, a FDA liberou políticas para permitir que laboratórios utilizem seus testes de validação de maneira mais imediata (27). Em 4 de março, o Centro Americano de Controle de Doenças (CDC) retirou critérios restritivos aos testes, recomendando que clínicos usassem seu julgamento para determinar se o

teste devia ou não ser realizado (28). Devido à capacidade de testagem permanecer abaixo do ideal, a implementação desta recomendação ainda é um desafio. O CDC ainda recomenda prioridade para testar 3 grupos: pacientes hospitalizados com apresentação clínica compatível com COVID-19, pacientes sintomáticos com risco de desfechos ruins e pacientes que tenham tido contato próximo com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 dentro de 14 dias do início da doença ou histórico de viagem para áreas afetadas (28). Estes pacientes deveriam ser avaliados com um teste de diagnóstico molecular, conforme descrito posteriormente. O CDC não recomenda a testagem de pacientes assintomáticos.

## **COMO TESTAR: TESTES DIAGNÓSTICOS EM USO E SOB AVALIAÇÃO**

Embora o ensaio de cadeia de reação da polimerase transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR) realizado em laboratório em amostras respiratórias seja o pilar dos testes diagnósticos para a COVID-19, vários métodos diagnósticos novos ou complementares estão sendo desenvolvidos e avaliados (16). A **Figura 2** retrata a adequação dos principais tipos de ensaio usados ou propostos para a COVID-19 em 4 casos de uso principais. Entre os pacientes diagnosticados com COVID-19, a ocorrência de infecções virais concomitante tem sido reportada com variação abaixo de 6% (29) até maior de 60% (30). Como resultado, não é possível descartar a infecção SARS-CoV-2 meramente pela detecção de outro patógeno respiratório.

### **Testes laboratoriais moleculares**

A estratégia diagnóstica atual recomendada pela CDC para identificar pacientes com COVID-19 é testar amostras extraídas do trato respiratório para avaliar a presença de um ou vários alvos de ácido nucleico específico para SARS-CoV-2 (25). A amostra nasofaríngea é a escolha preferida para teste de SARS-CoV-2 baseado em swab, mas amostras da orofaringe, concha média, ou das narinas anteriores também são aceitáveis (31, 32). As amostras devem ser obtidas pelo uso de um swab flocado, se disponível, para aumentar a coleta e a liberação de material celular. Swabs com

haste de alumínio ou plástico são preferidas. Swabs que contêm alginato de cálcio, madeira, ou algodão devem ser evitados, pois podem conter substâncias que inibem o teste de PCR. Idealmente, os swabs devem ser transferidos para o meio de transporte universal imediatamente após a coleta da amostra para preservar o ácido nucleico viral. Amostras retiradas de escarro, aspirados endotraqueais e lavado broncoalveolar também devem ser enviados diretamente ao laboratório de microbiologia para processamento, e podem ter maior sensibilidade do que amostras de trato respiratório alto (33). Coleta inadequada de amostra pode resultar em teste falso negativo. Após a coleta da amostra, estas devem passar pela extração do RNA seguida de RT-PCR qualitativo para detecção do alvo.

Nos Estados Unidos, a CDC desenvolveu o teste de SARS-CoV-2 mais amplamente utilizado. O kit contém conjuntos de primer PCR para 2 regiões do gene do nucleocapsídeo viral (N1 e N2), e para o gene P da RNase humana para assegurar que a extração do RNA foi bem sucedida. Esse ensaio difere dos conjuntos de primer da Organização Mundial de Saúde, que tem a RNA polimerase dependente de RNA (RdRP) do SARS-Cov-2 e o gene do envelope (25) como alvos. Ambos os métodos têm alta sensibilidade e especificidade analíticas, com mínima reação cruzada com outras cepas circulantes de coronavírus, e ambos usam um limiar de ciclo menor do que 40 como critério de positividade. O kit da CDC pode ser usado pelos laboratórios de saúde pública do estado, outros laboratórios determinados como qualificados pelo estado, e laboratório clínicos que atendem aos requisitos regulatórios da Emenda de Melhoramento de Laboratórios Clínicos (CLIA) para realizarem testagem de alta complexidade (27). Dezenas de laboratórios solicitaram a Autorização de Uso Emergencial (AUE) da FDA para seus próprios ensaios desenvolvidos em laboratórios (34). A FDA também tem concedido um AUE para vários ensaios comerciais, expandindo mais ainda a habilidade de laboratórios clínicos em usar essas plataformas (Tabela).

A falta de um padrão de referência estabelecido, o uso de métodos diferentes de coleta e de preparação de amostras, e um entendimento incompleto da dinâmica

viral através do curso temporal da infecção, dificultam a avaliação rigorosa da precisão diagnóstica de muitos testes SARS-CoV-2 recém introduzidos (36). Soro e urina comumente são negativos para a presença do ácido nucleico viral, independentemente da severidade da doença (33). De importância, a capacidade dos ensaios de RT-PCR em descartar COVID-19 nas amostras da base do trato respiratório alto, obtidas em um único momento, permanece incerta. Por outro lado, após um paciente ter um teste positivo, várias autoridades têm recomendado a obtenção de pelo menos duas amostras negativas do trato respiratório alto, coletadas em intervalos de 24 horas ou mais, para documentar a eliminação do SARS-CoV-2 (37,38).

### **Diagnóstico molecular instantâneo (no local do atendimento)**

Os testes de diagnóstico molecular rápidos (resultado dentro de uma hora) e de baixa complexidade para infecções virais respiratórias que não se enquadram na CLIA (aprovadas pelas FDA para uso fora de laboratórios por pessoal não laboratorial) incluem ensaios baseados em cartucho em plataformas que incluem o Abbott ID NOW (laboratórios Abbott), BioFire FilmArray (bioMérieux), cobasLiat (Roche Diagnostics) e GeneXpert (Cepheid) (39).

Métodos diagnósticos instantâneos para SARS-CoV-2 serão críticos para a expansão da testagem à beira do leito. O teste Xpert Xpress SARS-CoV-2 (Cepheid) recebeu uma AUE da FDA e é realizado na plataforma GeneXpert, a qual já é amplamente usada para testagem de tuberculose e HIV, especialmente em países de baixa e média renda. Essa capacidade pode ser útil para aumentar a testagem ao redor do mundo bem como em instalações onde o resultado rápido no local do atendimento permitiria decisões clínicas, embora a taxa de testagem possa ser um fator limitante.

### **Testes de detecção de antígeno**

Testes que detectam antígenos de vírus sincicial respiratório ou de vírus influenza por imunoenensaio diretamente de amostras clínicas estão disponíveis comercialmente por décadas, são de baixa

complexidade e podem fornecer resultados em minutos no consultório (40). As ferramentas atuais para vírus influenza e sincicial respiratório sofrem com sensibilidade abaixo do ideal para exclusão da doença (41,42); o mesmo desafio provavelmente existiria para o SARS-CoV-2, e testes precisariam ser implementados com orientação clara e interpretação correta. Protótipos de tais testes para outros novos coronavírus não receberam aprovação regulatória (43,44), mas estão em desenvolvimento (45). Anticorpos monoclonais contra a proteína do nucleocapsídeo do SARS-CoV-2 foram gerados, os quais podem formar a base de um futuro teste rápido de detecção de antígeno (20).

### **Sorologia**

Testes sorológicos que identificam anticorpos (como IgA, IgM e IgG) para SARS-CoV-2 de amostras clínicas (como sangue ou saliva), como ELISA, podem ser menos complexos que testes moleculares e terem o potencial de serem usados para diagnóstico em algumas situações (46). Contudo, sua utilidade para diagnóstico de infecções agudas provavelmente é limitada no início dos sintomas, quando a proliferação viral e o risco de transmissão parecem ser os mais altos (32). As respostas do anticorpo à infecção levam de dias a semanas para serem confiavelmente detectadas (46). Resultados negativos não excluíam a infecção por SARS-CoV-2, particularmente entre os que foram expostos recentemente ao vírus. Reação cruzada de anticorpo para proteínas de coronavírus não SARS-CoV-2 também é um problema em potencial, por meio do qual resultados positivos podem resultar de infecção passada ou presente por outros coronavírus humanos (47). Ensaios sorológicos podem ser mais relevantes em cenários cujos pacientes se apresentem no serviço médico com complicações tardias da doença, quando o RT-PCR deve ser falsamente negativo, pois a eliminação viral decai com o tempo (48).

O desenvolvimento de ensaios sorológicos que avaliam precisamente infecção e imunidade anteriores à SARS-CoV-2 será essencial para estudos epidemiológicos, para a vigilância contínua, para estudos de vacinas e potencialmente para avaliação de

risco dos profissionais de saúde. Os imunoenaios já estão no mercado em alguns países, mas sua precisão diagnóstica e seu uso ideal ainda são indefinidos.

## TESTES DIAGNÓSTICOS AUXILIARES

O uso ideal de imagem diagnóstica, biomarcadores e outros testes não microbiológicos está evoluindo rapidamente.

### Testes radiográficos

Muitos centros avaliaram a utilidade de imagem de tórax para diagnóstico. Na radiografia de tórax, pneumonia bilateral é a característica mais frequentemente reportada (abrangência, 11,8% a 100%) e é mais comum que foco unilateral (49,50). Tomografia computadorizada é considerada mais sensível que a radiografia, com diversas cortes de estudo reportando que a maioria dos pacientes (77,8 a 100%) tiveram opacidades em vidro fosco. Outras características comumente reportadas com a COVID-19 na tomografia computadorizada de tórax incluem a distribuição periférica, opacidades reticulares finas e espessamento vascular (51). Comparada com a coleta seriada de amostras da nasofaringe, a tomografia computadorizada de tórax pode ser mais sensível que o teste RT-PCR em um único momento para o diagnóstico de COVID-19 (52,53). Além disso, inteligência artificial pode ajudar a distinguir COVID-19 de outros agentes de pneumonia comunitária (54). Contudo, esses achados não são completamente específicos para COVID-19 e não excluem uma coinfeção ou um diagnóstico alternativo (55).

### Biomarcadores associados com pacientes com COVID-19

As características laboratoriais mais comumente reportadas em pacientes com COVID-19 incluem a queda da albumina (75,8% [95% CI, 30,5% a 100%]), proteína C reativa elevada (58,3% [CI, 21,8% a 94,7%]), níveis elevados de desidrogenase láctica (57,0% [CI, 38,0% a 76,0%]) e linfopenia (43,1% [CI, 18,9% a 67,3%]) (56). Outros marcadores que têm sido reportados incluem aumento da velocidade de

hemossedimentação; aumento do aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e aumento dos níveis de creatina quinase; leucopenia; leucocitose; e aumento de bilirrubina e níveis de creatinina (57-59). Tais achados não são surpreendentes, pois esses marcadores representam a resposta inflamatória do hospedeiro ao SARS-CoV-2 ou são marcadores precoces de uma disfunção orgânica final, similar ao que é visto em pacientes com sepse (60). Nenhum biomarcador ou nenhuma combinação de biomarcadores existe atualmente que seja sensível ou específico o suficiente para estabelecer o diagnóstico de COVID-19, ou para prever pragmaticamente o curso clínico.

## NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS E O TESTE DIAGNÓSTICO EM PROJETO

### Aumento de acesso a testagem diagnóstica

Frente a uma emergência de saúde pública, passos importantes para expandir a capacidade de testagem incluem relaxar e racionalizar os requerimentos regulatórios e procedimentos. Laboratórios de saúde pública locais e laboratórios diagnósticos acadêmicos nos Estados Unidos estão rapidamente sendo capazes de executar ensaios comerciais e testes desenvolvidos em laboratórios com autorização emergencial usando reagentes ainda em pesquisa (61). Laboratórios de pesquisa universitários podem também adicionar capacidade, embora preocupações existam a respeito do controle de qualidade e a ausência de protocolos para manejo das amostras clínicas. Flexibilidade a respeito dos métodos de extração de ácido nucleico e instrumentos de amplificação quando usados protocolos da CDC estão sendo introduzidos (34). Agências nacionais estão disponibilizando rapidamente materiais para desenvolvimento de teste e validação disponível para laboratórios clínicos e fabricantes.

Avaliação segura de pessoas clinicamente estáveis para COVID-19 nos tradicionais pontos de acesso ao sistema de saúde é um recurso intensivo e lento, e há riscos de exposição da equipe à infecção. Muitas jurisdições estão permitindo locais de testagem inovadores, como tendas externas ou *drive-through* ou

testagem da “cabine telefônica”, bem como equipes de avaliação domiciliar para acelerar a coleta de amostra e ao mesmo tempo limitar o potencial de exposição (62). Telemedicina combinada com swab nasal auto coletado em casa também pode ser proposto (63). De importância, em jurisdições sem cobertura universal de saúde, soluções políticas devem ser introduzidas para eliminar as barreiras financeiras para testar pacientes sem cobertura ou com baixa cobertura de saúde. Esforços para aumentar a acessibilidade da testagem precisam ser unidos a intervenções de saúde pública para isolar pessoas infectadas e seus contatos.

### **Alternativas a tipos usuais de amostra, dispositivos de coleta e meios de transporte**

Swabs nasofaríngeos são amostras recomendadas para análise molecular. A demanda repentina por swabs nasofaríngeos flocados e meio transporte viral gerados pela pandemia colocou pressões enormes sobre a capacidade da cadeia de suprimentos para esses produtos. Em 19 de março de 2020, a CDC considerou tipos aceitáveis de amostras o swab da orofaringe, de entre os cornetos e nasal, caso o swab nasofaríngeo não esteja disponível (31). Amostras de saliva da orofaringe posterior de manhã cedo (expectorado ao limpar a garganta) também tem sido avaliada como tipos úteis de amostras e não requereria o uso de swab (48). A CDC lançou um padrão operacional de procedimento para laboratórios criarem seus próprios meios de transporte para amostras de testes virais (64); outras soluções também devem ser usadas se o meio de transporte viral não está disponível, incluindo salina tamponada com fosfato, Amies líquido e solução salina(65). A FDA providenciou orientações em seu web site para materiais alternativos para coleta e transporte de amostras para ensaios RT-PCR de SARS-CoV-2 (34). O valor diagnóstico do teste molecular de amostras não respiratórias, atualmente, não está claro.

### **Projetos diagnósticos a curto e médio prazo**

Apesar de existirem instrumentos excelentes para o diagnóstico de pacientes sintomáticos em laboratórios bem equipados, lacunas importantes ainda permanecem quanto ao rastreamento de pessoas

assintomáticas em fase de incubação, bem como para a determinação acurada da eliminação do vírus nos pacientes em fase de convalescença para informar as decisões de retirada do isolamento (Figura 2). Além disso, é essencial avançar em soluções que exijam laboratórios não tão bem equipados para conter a pandemia globalmente. A Fundação para Inovações em Novos Diagnósticos (FIND) e outras criaram recursos online para agrupar o conjunto de evolução rápida de ensaios em vários estágios de desenvolvimento, desde prova de conceito até a total aprovação regulatória (20,53). Testes simples baseados em antígenos, se sensíveis o bastante, devem ser úteis em baixos recursos e instalações domiciliares para informar quarentena e medidas de isolamento para pacientes sem doença severa e seus contatos. Novas tecnologias, como diagnósticos baseados na Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats (CRISPR) estão sendo usados para desenvolvimento de um ensaio rápido, simples, barato, portátil e estável a temperatura para desenvolvimento em campos não tradicionais e instalações limitadas de recurso, como aeroportos e travessias de fronteiras (20, 51, 54). Outras tecnologias poderão ser implantadas para instalações com pouco recurso se elas forem padronizadas. Por exemplo, pode ser possível alavancar redes de teste de amplificação isotérmica estabelecidas para outras doenças, como a vigilância da tripanossomíase humana africana (66).

### **OUTRAS CONSIDERAÇÕES**

Considerações importantes para diagnósticos usados para doenças epidêmicas de importância para a saúde pública incluem a garantia de qualidade e as estruturas regulatórias em torno dos testes. Agências regulatórias maduras desenvolveram mecanismos para dispor em emergências, como a corrente AUE da FDA, mas soluções pragmáticas devem ser encontradas para facilitar em ampla escala, avaliação independente de testes que estão surgindo.

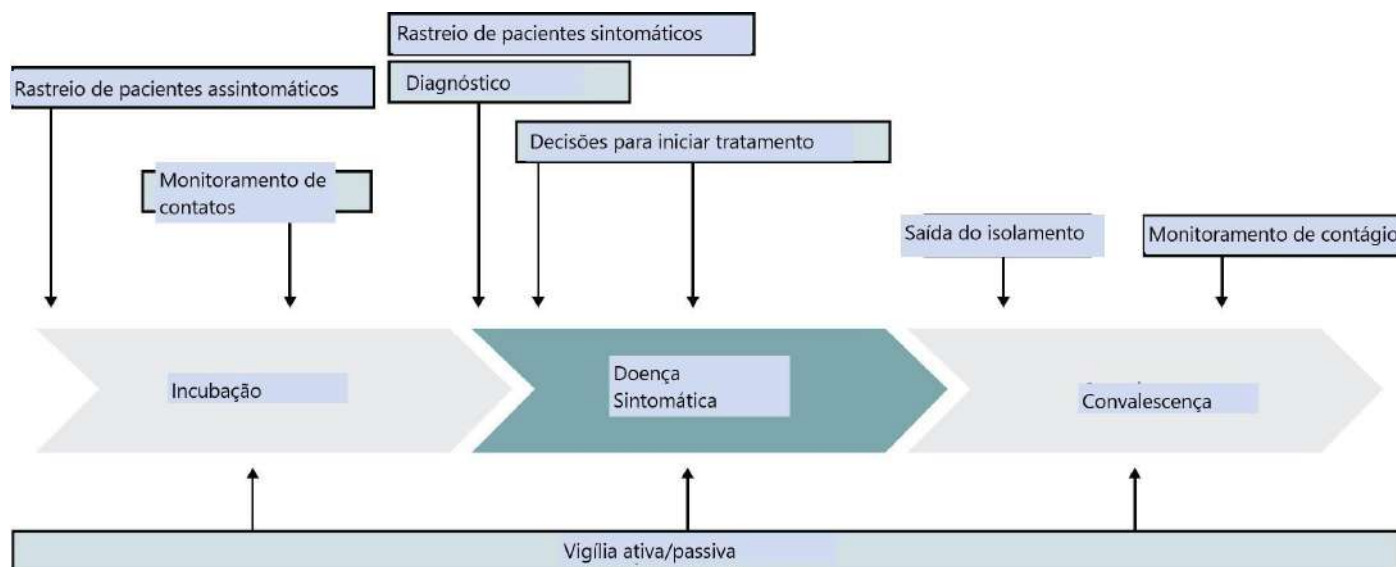
Inicialmente, a necessidade de elaborar precauções de biossegurança e recomendações inconsistentes para suas aplicações prejudicou severamente a testagem de COVID-19. Apesar de

continuar evoluindo, recomendações atuais no Canadá e nos Estados Unidos reconhecem que o trabalho não propagativo para testes moleculares pode ser realizado em condições de nível dois de contenção, encontradas em laboratórios de diagnóstico de rotina e fornece orientações específicas sobre testes diagnósticos de amostras realizadas fora de um laboratório de nível dois de biossegurança, como testes respiratórios rápidos realizados no local do atendimento (67).

intensiva de testes diagnósticos provavelmente contribuiu para o sucesso de alguns países em controlar a transmissão. Necessidades urgentes de clínicas e de saúde pública agora conduzem um esforço sem precedentes para aumentar a capacidade de testes de SARS-CoV-2. Finalmente, a ofuscante velocidade com a qual a COVID-19 se espalhou ilustra a necessidade de preparação e investimentos a longo prazo nos testes diagnósticos.

## CONCLUSÃO

A pandemia da COVID-19 realçou dramaticamente o papel essencial do diagnóstico no controle de doenças transmissíveis. A utilização



**FIGURA 1:** Exemplos de casos para uso de testes diagnósticos em pacientes com COVID-19 suspeita ou confirmada. Um teste adequado para um caso (como vigilância epidemiológica) pode ser completamente inadequado para outro (como triagem rápida para pacientes sintomáticos visando alocação correta de equipamentos de proteção individual). Para que os resultados de testes embasem uma decisão clínica específica, desenvolvedores de testes, governantes e médicos precisam considerar cada um destes aspectos respeitando a intenção do teste e testar a população o mais especificamente possível. No momento, a maioria dos casos posicionados acima das barras verde e cinza são melhor atendidos por testes de amplificação de ácidos nucleicos, enquanto a detecção de anticorpos do hospedeiro contra SARS-CoV-2 é fundamental para vigilância e previsões epidemiológicas, além de determinar imunidade contra SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 = coronavírus-2 relacionado à síndrome respiratória aguda grave

Adaptado de CHENG, Matthew P.; PAPENBURG, Jesse; DESJARDINS, Michaël et al. (2020)



		Caso selecionado para uso			
		Rastreamento durante período de incubação/fase assintomática	Diagnóstico de doença sintomática	Rastreamento de replicação viral na fase de coalescência para decisão de saída do isolamento	Vigilância epidemiológica
Tipo de teste	Testes laboratoriais RT-PCR ou ensaio NAAT	Valor preditivo negativo desconhecido/insuficiente	<b>Padrão ouro atual</b>	Valor preditivo negativo desconhecido/insuficiente	<b>Vigilância passiva</b> Valor preditivo negativo desconhecido/insuficiente para pesquisa de casos
	Amostra POC para resposta a ensaio NAAT	Valor preditivo negativo desconhecido/insuficiente	Provavelmente e equivalente ao padrão ouro	Valor preditivo negativo desconhecido/insuficiente	<b>Vigilância passiva</b> Valor preditivo negativo desconhecido/insuficiente para pesquisa de casos
	Detecção de antígenos POC	Valor preditivo negativo desconhecido/insuficiente	A ser desenvolvido	Valor preditivo negativo provavelmente insuficiente	Provavelmente menor sensibilidade menor que NAAT prejudicará o valor preditivo negativo em baixas prevalências
	Detecção de IgM/IgG sorológicos (POC ou em laboratório)	Provavelmente falso-negativo em doença inicial	Provavelmente falso-negativo em doença inicial †	Tipicamente, não representam a atividade da doença	Pesquisas sorológicas poderiam fornecer informações sobre imunidade individual e coletiva*

**FIGURA 2:** Mapa de calor demonstrando a adequação dos principais testes (linhas) para 4 casos de uso.

\*Considera que ensaios em desenvolvimento ou em fase de avaliação para regulamentação demonstram acurácia.

† A utilidade de testes de detecção de anticorpos para diagnóstico de infecções agudas é provavelmente muito limitada ao período de início dos sintomas, quando a replicação viral e risco de transmissão são máximas. Além disso, embora estes testes possuam papel importante nos pacientes sintomáticos tardios no curso da doença, o potencial de uso errôneo é alto.

POC: point of care/ instantaneos

NAAT: Teste de amplificação de ácidos nucleicos

Adaptado de CHENG, Matthew P.; PAPENBURG, Jesse; DESJARDINS, Michaël et al. (2020)

**Tabela: Os 28 testes comerciais para diagnóstico in vitro do SARS-CoV-2 com autorização para uso emergencial (AUE/EUA) pela FDA até 4 de Abril de 2020.**

<b>Data em 2020 de liberação da AUE</b>	<b>Produtor</b>	<b>Nome do teste</b>	<b>Tipo do teste</b>
<b>Atualmente autorizados pela FDA para uso em laboratórios clínicos</b>			
03 Abril	Luminex Corporation	ARIES SARS-CoV-2 Assay	NAAT
03 Abril	Co-Diagnostics	Logix Smart Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) kit	NAAT
03 Abril	ScienCell Research Laboratories	SARS-CoV-2 Coronavirus Real-time RT-PCR (RT-qPCR) Detection Kit	NAAT
02 Abril	Becton, Dickinson and Company (BD)	BioGX SARS-CoV-2 Reagents for BD MAX System	NAAT
01 Abril	Ipsium Diagnostics	COV-19 IDx assay	NAAT
01 Abril	Cellex	qSARS-CoV-2 IgG/IgM rapid test	Imunoensaio cromatográfico de fluxo lateral
30 Março	NeuMoDx Molecular	NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay	NAAT
30 Março	QIAGEN GmbH	QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel	NAAT
27 Março	Luminex Molecular Diagnostics	NxTagCoVExtended Panel Assay	NAAT
26 Março	BGI Genomics	Real-Time Fluorescent RT-PCR Kit For Detecting SARS-2019-nCoV	NAAT
25 Março	AvallinoLab USA	AvellinoCov2 test	NAAT
24 Março	PerkinElmer	PerkinElmer New Coronavirus Nucleic Acid Detection Kit	NAAT
23 Março	BioFireDefense	BioFire COVID-19 test <sup>†</sup>	NAAT
20 Março	Primerdesign	COVID-19 genesig Real-Time PCR assay	NAAT
19 Março	GenMarkDiagnostics	Eplex SARS-CoV-2 test	NAAT
19 Março	DiaSorin Molecular	Simplexa COVID-19 Direct assay <sup>†</sup>	NAAT
18 Março	Abbott Molecular	AbbottRealTime SARS-CoV-2 assay	NAAT
17 Março	Quest Diagnostics Infectious Disease	Quest SARS-CoV-2 rRT-PCR	NAAT
17 Março	Quidel Corporation	Lyra SARS-CoV-2 assay	NAAT
16 Março	LabCorp	COVID-19 RT-PCR test	NAAT
16 Março	Hologic	Panther Fusion SARS-CoV-2 Assay	NAAT
13 Março	Thermo Fisher Scientific	TaqPath COVID-19 Combo Kit	NAAT
12 Março	Roche Molecular Systems	Cobas SARS-CoV-2 test	NAAT

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

Continuação tabela			
29 Fevereiro	Wadsworth Center, Departamento de Saúde Pública do Estado de New York (CDC)	New York SARS-CoV-2 Real-time Reverse Transcriptase (RT)-PCR diagnostic Panel	NAAT
4 Fevereiro	CDC	2019-nCoV Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel	NAAT
Atualmente autorizados pela FDA para uso fora do ambiente de laboratórios de análises clínicas			
27 Março	Abbott Diagnostics Scarborough	ID NOW COVID-19 assay	NAAT
23 Março	Mesa Biotech	Accula SARS-CoV-2 test	NAAT
20 Março	Cepheid	Xpert Xpress SARS-CoV-2 test	NAAT

CDC= Centro de Controle e Prevenção de Doenças; EUA (AUE) = Autorização para uso emergencial; FDA = U.S. Food and Drug Administration; NAAT = teste de amplificação de ácidos nucleicos; SARS-CoV-2 = coronavírus-2 relacionado a síndrome respiratória aguda grave.

\*Datas das AUEs(EUAs) são indicadas para elucidar a velocidade com que os panoramas diagnósticos têm se alterado.

† Realizados com instrumentos de outros ensaios do mesmo fabricante que foram aprovados pela FDA para uso fora do ambiente dos laboratórios de análises clínicas, indicando potencial para uso semelhante em testes para SARS-CoV-2 no futuro.

## REFERÊNCIAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team.** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-733. [PMID: 31978945] doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses.** The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-544.
- World Health Organization.** Novel coronavirus (COVID-19) situation. Accessed at <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeeee1b9125cd> on 24 March 2020.
- Li Q, Guan X, Wu P, et al.** Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199-1207. [PMID: 31995857] doi:10.1056/NEJMoa2001316
- Mizumoto K, Kagaya K, Chowell G.** Early epidemiological assessment of the transmission potential and virulence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan City: China, January-February, 2020. Accessed at <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022434v2> on 24 March 2020.
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al.** Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020. [PMID: 32083643] doi:10.1001/jama.2020.2565
- Li R, Pei S, Chen B, et al.** Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science.* 2020. [PMID: 32179701] doi:10.1126/science.abb3221
- Wells CR, Sah P, Moghadas SM, et al.** Impact of international travel and border control measures on the global spread of the novel 2019 coronavirus outbreak. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:7504-7509. [PMID: 32170017] doi:10.1073/pnas.2002616117
- Tuite AR, Bogoch II, Sherbo R, et al.** Estimation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) burden and potential for international dissemination of infection from Iran. *Ann Intern Med.* 2020. [PMID: 32176272] doi:10.7326/M20-0696

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

10. **Lee VJ, Chiew CJ, Khong WX.** Interrupting transmission of COVID-19: lessons from containment efforts in Singapore. *J Travel Med.* 2020. [PMID: 32167146] doi:10.1093/jtm/taaa039
11. **Zhou F, Yu T, Du R, et al.** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-1062. [PMID: 32171076] doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
12. **Onder G, Rezza G, Brusaferro S.** Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020. [PMID: 32203977] doi:10.1001/jama.2020.4683
13. **Dong Y, Mo X, Hu Y, et al.** Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020. [PMID: 32179660] doi:10.1542/peds.2020-0702
14. **Centers of Disease Control and Prevention.** Disease burden of influenza. Accessed at [www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html](http://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html) on 4 April 2020.
15. **Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, et al.** Case-fatality risk estimates for COVID-19 calculated by using a lag time for fatality. *Emerg Infect Dis.* 2020;26. [PMID: 32168463] doi:10.3201/eid2606.200320
16. **FIND.** COVID-19 Diagnostics Resource Centre. Accessed at [www.finddx.org/covid-19](http://www.finddx.org/covid-19) on March 21 2020.
17. **Dong E, Du H, Gardner L.** An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time [Letter]. *Lancet Infect Dis.* 2020. [PMID: 32087114] doi:10.1016/S1473-3099(20)30120-1
18. **Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, et al.** Complexity of the basic reproduction number (R0). *Emerg Infect Dis.* 2019;25:1-4. [PMID: 30560777] doi:10.3201/eid2501.171901
19. **Cheng MP, Lee TC, Han DHS, et al.** Generating randomized trial evidence to optimize treatment in the COVID-19 pandemic. *CMAJ.* 2020. doi: 10.1503/cmaj.200438.
20. **Sheridan C.** Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat Biotechnol.* 2020. [PMID: 32203294] doi:10.1038/d41587-020-00010-2
21. **Korean Society of Infectious Diseases.** Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e112. [PMID: 32174069] doi:10.3346/jkms.2020.35.e112
22. **Wang CJ, Ng CY, Brook RH.** Response to COVID-19 in Taiwan: big data analytics, new technology, and proactive testing. *JAMA.* 2020. [PMID: 32125371] doi:10.1001/jama.2020.3151
23. **Webb GF, Blaser MJ, Zhu H, et al.** Critical role of nosocomial transmission in the Toronto SARS outbreak. *Math Biosci Eng.* 2004;1:1-13. [PMID: 20369956]
24. **Wong T, Wallington T, McDonald LC, et al.** Late recognition of SARS in nosocomial outbreak, Toronto. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:322-5. [PMID: 15752456]
25. **Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al.** Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25. [PMID: 31992387] doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
26. **FIND.** SARS-COV-2 Diagnostic Use Cases. Accessed at [www.finddx.org/covid-19/dx-use-cases/](http://www.finddx.org/covid-19/dx-use-cases/) on 27 March 2020.
27. **U.S. Food and Drug Administration.** Guidance Document: Policy for Diagnostic Tests for Coronavirus Disease-2019 during the Public Health Emergency. Accessed at [www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/policy-diagnostic-tests-coronavirus-disease-2019-during-public-health-emergency](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/policy-diagnostic-tests-coronavirus-disease-2019-during-public-health-emergency) on 21 March 2020.
28. **Centers for Disease Control and Prevention.** Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed at [www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html) on 21 March 2020.
29. **Wang M, Wu Q, Xu W, et al.** Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan. Accessed at [www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022327v2](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022327v2) on 21 March 2020.
30. **Xing Q, Li G, Xing Y, et al.** Precautions are needed for COVID-19 patients with coinfection of common respiratory pathogens. Accessed at <https://ssrn.com/abstract=3550013> on 21 March 2020.
31. **Centers for Disease Control and Prevention.** Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed at [www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html) on 27 March 2020.
32. **Zou L, Ruan F, Huang M, et al.** SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients [Letter]. *N Engl J Med.* 2020;382:1177-1179. [PMID: 32074444] doi:10.1056/NEJMc2001737
33. **Wang W, Xu Y, Gao R, et al.** Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020. [PMID: 32159775] doi:10.1001/jama.2020.3786
34. **U.S. Food and Drug Administration.** FAQs on Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. Accessed at [www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/faqs-diagnostic-testing-sars-cov-2](http://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/faqs-diagnostic-testing-sars-cov-2) on 22 March 2020.
35. **U.S. Food and Drug Administration.** Emergency Use Authorizations. Accessed at [www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#COVID19ivd](http://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#COVID19ivd) on 22 March 2020.

36. **Liu Y, Yan LM, Wan L, et al.** Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 [Letter]. *Lancet InfectDis.* 2020. [PMID: 32199493] doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2
37. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Novel coronavirus (SARS-CoV-2). Accessed at [www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf) on 4 April 2020.
38. **Centers for Disease Control and Prevention.** Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance). Accessed at [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html) on 4 April 2020.
39. **Hogan CA, Caya C, Papenburg J.** Rapid and simple molecular tests for the detection of respiratory syncytial virus: a review. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18:617-629. [PMID: 29890085] doi:10.1080/14737159.2018.1487293
40. **Prendergast C, Papenburg J.** Rapid antigen-based testing for respiratory syncytial virus: moving diagnostics from bench to bedside? *Future Microbiol.* 2013;8:435-44. [PMID: 23534357] doi:10.2217/fmb.13.9
41. **Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, et al.** Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2015;53:3738-49. [PMID: 26354816] doi:10.1128/JCM.01816-15
42. **Merckx J, Wali R, Schiller I, et al.** Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167:394-409. [PMID: 28869986] doi:10.7326/M17-0848
43. **Lau SK, Woo PC, Wong BH, et al.** Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in SARS patients by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2884-9. [PMID: 15243033]
44. **Chen Y, Chan KH, Kang Y, et al.** A sensitive and specific antigen detection assay for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *EmergMicrobesInfect.* 2015;4:e26. [PMID: 26421268] doi:10.1038/emi.2015.26
45. **FIND.** SARS-CoV-2 Diagnostic Pipeline. Accessed at [www.finddx.org/covid-19/pipeline](http://www.finddx.org/covid-19/pipeline) on 23 March 2020.
46. **Guo L, Ren L, Yang S, et al.** Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *ClinInfectDis.* 2020. [PMID: 32198501] doi:10.1093/cid/ciaa310
47. **Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, et al.** An outbreak of human coronavirus OC43 infection and serological cross-reactivity with SARS coronavirus. *Can J InfectDisMed Microbiol.* 2006;17:330-6. [PMID: 18382647]
48. **To KK, Tsang OT, Leung WS, et al.** Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet InfectDis.* 2020. [PMID: 32213337] doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1
49. **Chung M, Bernheim A, Mei X, et al.** CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295:202-207. [PMID: 32017661] doi:10.1148/radiol.2020200230
50. **Wang D, Hu B, Hu C, et al.** Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. [PMID: 32031570] doi:10.1001/jama.2020.1585
51. **Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al.** Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology.* 2020:200823. [PMID: 32155105] doi:10.1148/radiol.2020200823
52. **Ai T, Yang Z, Hou H, et al.** Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020:200642. [PMID: 32101510] doi:10.1148/radiol.2020200642
53. **Fang Y, Zhang H, Xie J, et al.** Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020:200432. [PMID: 32073353] doi:10.1148/radiol.2020200432
54. **Li L, Qin L, Xu Z, et al.** Artificial intelligence distinguishes COVID-19 from community acquired pneumonia on chest CT. *Radiology.* 2020:200905. [PMID: 32191588] doi:10.1148/radiol.2020200905
55. **Wu X, Cai Y, Huang X, et al.** Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. *EmergInfectDis.* 2020;26. [PMID: 32160148] doi:10.3201/eid2606.200299
56. **Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19).** Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *TravelMedInfectDis.* 2020:101623. [PMID: 32179124] doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
57. **Chen L, Liu HG, Liu W, et al.** [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *ZhonghuaJie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43:203-208. [PMID: 32164089] doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.013
58. **Chen N, Zhou M, Dong X, et al.** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-513. [PMID: 32007143] doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
59. **Huang C, Wang Y, Li X, et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. [PMID: 31986264] doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

60. **Qin C, Zhou L, Hu Z, et al.** Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *ClinInfectDis.* 2020. [PMID: 32161940] doi:10.1093/cid/ciaa248
61. **Infectious Diseases Society of America.** COVID-19 Diagnostic Testing Policy Recommendations. 2020. Accessed at: [www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19-diagnostic-testing-policy-recommendations.pdf](http://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19-diagnostic-testing-policy-recommendations.pdf) on 4 April 2020.
62. **Bryson-Cahn C, Duchin J, Makarewicz VA, et al.** A novel approach for a novel pathogen: using a home assessment team to evaluate patients for 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2). *ClinInfectDis.* 2020. [PMID: 32166310] doi:10.1093/cid/ciaa256
63. **Nundy S, Patel KK.** Self-service diagnosis of COVID-19—ready for prime time? Accessed at <https://jamanetwork.com/channels/health-forum/fullarticle/2763264> on 22 March 2020.
64. **Centers for Disease Control and Prevention.** Preparation of Viral Transport Medium. Accessed at [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/Viral-Transport-Medium.pdf](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/Viral-Transport-Medium.pdf) on 22 March 2020.
65. **Rodino KG, Espy MJ, Buckwalter SP, et al.** Evaluation of saline, phosphate buffered saline and minimum essential medium as potential alternatives to viral transport media for SARS-CoV-2 testing [Letter]. *J Clin Microbiol.* 2020. [PMID: 32229604] doi:10.1128/JCM.00590-20
66. **Mitashi P, Hasker E, Ngoyi DM, et al.** Diagnostic accuracy of loopamp Trypanosoma brucei detection kit for diagnosis of human African trypanosomiasis in clinical samples. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2504. [PMID: 24147176] doi:10.1371/journal.pntd.0002504
67. **Government of Canada.** SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Biosafety advisory. Accessed at [www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/biosafety-directives-advisories-notifications/novel-coronavirus-january-27.html](http://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/biosafety-directives-advisories-notifications/novel-coronavirus-january-27.html) on 21 March 2020.

**Traduzido por<sup>1</sup>:** Larissa Panatta e Marcella Dellatorre Pucci

**Revisado por<sup>1</sup>:** Flávia Renata Ropelatto Pires e Sofia Mitsue Ishie

**Supervisão<sup>2</sup>:** Eduardo Gomes

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.

2. Médico urologista e professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.