

CARACTERIZAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E LABORATORIAL DOS PACIENTES TESTADOS PARA SARS-COV-2 NO HOSPITAL DO POLICIAL MILITAR DE GOIÂNIA-GO

RESUMO

Os sintomas da COVID-19 em cada indivíduo variam bastante e a utilização de exames complementares para rastreio de possíveis complicações se torna um grande aliado no seguimento de pacientes com RT-PCR detectado. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi encontrar alterações entre os exames laboratoriais de pacientes testados para COVID-19. Realizou-se um estudo analítico observacional com militares e seus familiares maiores de 18 anos que foram testados para a COVID-19 e fizeram acompanhamento no Hospital do Policial Militar. Uma análise comparativa foi feita entre dados antropométricos, faixa etária, sexo e os seguintes exames: proteína C reativa (PCR), D-dímero, velocidade de hemossedimentação (VHS), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e lactato desidrogenase (DHL), ferritina, ureia, creatinina, creatinoquinase (CK) e troponina I. Foi feita uma análise do tipo descritiva, com média e desvio padrão, além do teste *t* e do teste ANOVA com nível de significância ($p < 0,05$). Do total de 4.499 pacientes, 2646 (59%) eram do sexo masculino e 3094 (69%) indivíduos tinham RT-PCR não detectado para SARS-CoV-2. A menor média de idade foi do sexo feminino, 28 anos ($\pm 13,55$) e o maior IMC total, 27.81 ($\pm 4,45$), ambos no grupo dos detectados/inconclusivos. Ademais, o grupo com RT-PCR detectado/inconclusivo apresentou D-dímero, PCR, AST, ALT, DHL, ferritina e creatinina significativamente mais elevados, do que o grupo não detectado. Por fim, foi possível observar uma relação significativa entre obesidade, COVID-19, sexo masculino e idade avançada (acima de 51 anos) com a elevação dos valores dos exames laboratoriais ($p < 0,05$).

Unitermos: COVID-19; diagnóstico laboratorial; mau prognóstico.

ABSTRACT

The symptoms of COVID-19 in each individual vary widely and the use of complementary tests to screen for possible complications becomes a great ally in the

follow-up of patients with detected RT-PCR. Thus, the aim of the present study was to find changes between laboratory tests of patients tested for COVID-19. An analytical observational study was carried out with soldiers and their families over 18 years of age who were tested for COVID-19 and followed up at the Hospital do Policial Militar. A comparative analysis was performed between anthropometric data, age group, sex and the following tests: C-reactive protein (CRP), D-dimer, erythrocyte sedimentation rate (ESR), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and lactate dehydrogenase (DHL), ferritin, urea, creatinine, creatine kinase (CK) and troponin I. A descriptive analysis was performed, with mean and standard deviation, in addition to the f test and the ANOVA test with a significance level ($p < 0.05$). Of the total of 4,499 patients, 2646 (59%) were male and 3094 (69%) subjects had undetected RT-PCR for SARS-CoV-2. The lowest mean age was female, 28 years (± 13.55) and the highest total BMI, 27.81 (± 4.45), both in the detected/inconclusive group. Furthermore, the group with detected/inconclusive RT-PCR had significantly higher D-dimer, PCR, AST, ALT, DHL, ferritin and creatinine than the undetected group. Finally, it was possible to observe a significant relationship between obesity, COVID-19, male gender and advanced age (over 51 years) with the increase in the values of laboratory tests ($p < 0.05$).

Key Words: COVID-19; laboratory diagnosis; bad prognosis.

INTRODUÇÃO

Os coronavírus foram conhecidos por mais de 50 anos como causadores de infecções respiratórias leves ou moderadas, sendo os coronavírus humanos 229E, HKU1, NL63 e OC43 responsáveis por esses resfriados comuns (1). Foi apenas nas últimas duas décadas com a pandemia de SARS CoV (2002) e de MERS-CoV (2012), e os casos de infecções respiratórias agudas graves causados por esses vírus que esse conceito mudou (2). Recentemente, no ano de 2019 surgiu outra variante agressiva do vírus na cidade de Wuhan na China, conhecido como SARS-CoV-2. A infecção emergente causada por esse novo coronavírus, a COVID-19, espalhou-se

rapidamente por todo o planeta e foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020 (3).

O SARS-CoV-2 faz parte da linhagem B (Sarbecovírus) dos β -CoVs e é composto por um nucleocapsídeo de RNA de fita simples de sentido positivo e outro de proteína fosforilada. O nucleocapsídeo está envolvido por uma bicamada de fosfolípidios, e esse por sua vez está coberto por dois tipos de proteínas spike: proteína S (*“the spike glycoprotein trimmer”*) e a hemaglutinina-esterase. Existem também as glicoproteínas de envelope e as de membrana, localizadas entre as proteínas spike (4). A proteína S forma homotrímeros que facilitam o encaixe do envelope viral com seu receptor funcional no hospedeiro, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), por atração (5). Descobriu-se também que a capacidade do SARS-CoV-2 de se encaixar ao receptor ACE2 *in vivo* é de 10 a 20 vezes superior a capacidade do SARS-CoV, o que determina que esse novo vírus seja mais facilmente transmitido de pessoa para pessoa causando um efeito global (6). ACE2 é amplamente expressa na mucosa nasal, trato respiratório inferior, miocárdio, esôfago superior células do túbulo proximal, uroteliais e enterócitos absortivos do íleo e cólon, o que justifica a ampla gama de apresentações da doença. O vírus interage nesses receptores e sequestra o maquinário celular para produzir outros vírions e infectar novas células (7,8).

Atualmente, sabe-se também do papel de outra proteína nesse processo, o receptor de neuropilina-1 (NRP1). Ela é uma porta de entrada alternativa para a entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas que não têm o receptor ACE2. Foi demonstrado também, experimentalmente, que o novo coronavírus também pode infectar as poucas células humanas que não têm a NRP1. As células que têm os dois receptores são mais infectadas do que aquelas que têm apenas um deles (9,10).

As rotas de transmissão da COVID-19 mais aceitas são as por gotículas respiratórias e por contato, os contágios verticais, fecal-oral e devido a partículas aerotransportadas podem ocorrer mas não são significativos (11–13). Os primeiros pacientes relataram sintomas prodrômicos comuns de infecção, como febre, tosse, fadiga, mialgias e alterações no olfato e paladar. Estes podem ser acompanhados por secreções respiratórias, dor de cabeça, hemoptise e diarreia, e as complicações da infecção podem levar a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e lesão cardíaca ou renal, infecção secundária e choque. O tempo de incubação após o contágio pode

variar de dois a 14 dias. A infecção com SARS-CoV-2 pode se apresentar clinicamente em uma destas três principais condições: portadores assintomáticos, indivíduos com doença respiratória aguda ou pacientes com pneumonia em diferentes graus de gravidade.

Os sintomas clínicos são, portanto, muito variáveis e necessita-se de exames auxiliares e de uma história epidemiológica para o diagnóstico de COVID-19. Os métodos de diagnóstico mais utilizados são a detecção de ácido ribonucleico, tomografia computadorizada, testes de imunocromatografia para detecção de IgM e IgG, além do método de enzimaímmunoensaio (ELISA), que também identifica a presença de anticorpos (14).

A RT-PCR em tempo real pesquisa a presença de RNA viral utilizando principalmente amostras coletadas da nasofaringe e é considerada o padrão ouro no diagnóstico da COVID-19. (15). Essa técnica envolve a transcrição reversa do RNA do SARS-CoV-2 em fitas de DNA complementar (cDNA), seguida pela amplificação de regiões específicas do cDNA. Com o desenvolvimento dessa técnica, surgiram os principais obstáculos para sua utilização em larga escala. Ela exige uma infraestrutura do local para análise dos dados, característica não encontrada no país inteiro, principalmente nas cidades do interior. Além disso, a demanda de kits é maior que a disponibilidade dele no mercado e também o RT-PCR depende da presença de SARS-CoV-2 detectável na amostra coletada. Se um paciente assintomático foi infectado com SARS-CoV-2, mas desde então se recuperou, a RT-PCR não identificaria essa infecção anterior e as medidas de controle não seriam aplicadas. Existem também os falsos negativos, sobretudo em fases iniciais, que também preocupam no rastreamento da doença, e pode resultar em falha no isolamento de pacientes (16,17).

A Tomografia Computadorizada de Tórax, por sua vez, tem sido uma importante modalidade de exame de imagem no diagnóstico e manejo de pacientes com pneumonia por coronavírus. Ela possui maior sensibilidade e por isso foi proposta como método auxiliar de diagnóstico, contudo seu índice de especificidade é baixo (25%) porque os recursos de imagem se sobrepõem a outras pneumonias virais. A maior coorte observacional de manifestações radiológicas do SARS-CoV-19

até o momento, observou que os achados predominantes foram opacificação de vidro fosco, consolidações bilaterais e distribuição periférica e difusa (18).

É fundamental que o profissional médico identifique nesses exames laboratoriais e em exames clínicos fatores de mau prognóstico em estágios iniciais. O profissional tem que se atentar a dados como idade avançada do paciente (>65 anos), alto escore de Avaliação Sequencial de Falha de Órgãos, D-dímero maior que 1 µg/mL (19), se o paciente é do sexo masculino, fumante ou se tem alguma comorbidade associada tais como hipertensão, diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares, cerebrovascular e doença pulmonar obstrutiva crônica (20–22) Alterações na contagem de leucócitos, nos valores de alanina aminotransferase (ALT/TGP), aspartato aminotransferase (AST/TGO), creatinina, ureia, troponina I, creatininoquinase (CK), lactato desidrogenase (DHL), tempo de protrombina, ferritina sérica e velocidade de hemossedimentação (VHS) também são preditores importantes na detecção de casos de COVID-19 com tendência a progredir para formas graves ou fatais (23).

Já passam de 250 milhões o número de casos e são mais de 5 milhões de mortes por COVID-19 em todo o mundo. Somado a esses valores elevados, sabe-se ainda que pouco mais de 40% da população global se encontra totalmente vacinada (24). Nesse cenário os exames complementares veem para auxiliar profissionais de saúde a detecção precoce de casos com potencial mau prognóstico. Sobretudo, em uma população altamente exposta, como nos policiais militares que desempenham uma função essencial e pela natureza da sua atividade não ficaram em isolamento uma vez que estavam garantindo a segurança pública da sociedade em geral. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento de idade, sexo, dados antropométricos e resultados de exames laboratoriais em pacientes que foram testados para SARS-CoV-2 no Hospital do Policial Militar de Goiânia-GO.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo analítico observacional com o intuito de avaliar os exames laboratoriais da COVID-19 e sua relação com a identificação precoce de casos com mau prognóstico. Esse estudo faz parte de projeto maior sobre a proteção inespecífica

induzida por BCG usando abordagens genômicas funcionais que apoiam a identificação de indivíduos em risco de infecções graves por SARS-CoV-2. O presente estudo foi submetido e aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), parecer n. 4.272.030. Os indivíduos que participaram do estudo foram policiais militares do estado de Goiás e seus familiares maiores de 18 anos, que foram testados para o SARS-CoV-2 e acompanhados no Hospital do Policial Militar (HPM). Esse mesmo hospital possui, além de espaço para triagem e atendimento ambulatorial, um banco de dados desses indivíduos que serviram para uma análise comparativa dos resultados encontrados após a infecção pelo coronavírus. Foram utilizados dados retrospectivos de 4.499 pacientes que realizaram os seguintes exames: proteína C reativa (PCR), D-dímero e ferritina por imunoturbidimetria; VHS por westergren; ALT, AST, DHL, ureia, creatinina, CK por método cinético e troponina I por método imunocromatográfico. Os resultados foram extraídos do banco de dados do laboratório clínico do HPM no período de julho até outubro de 2020, por meio do software MultiLab®. Foram reunidos 5.265 protocolos dos quais 308 não foram incluídos por serem referentes a pacientes menores de 18 anos e 1 por não conter a data de nascimento, restando 4.956 protocolos. Dentre os incluídos, foram excluídos os dados daqueles pacientes que realizaram testes em dois ou mais momentos, sendo mantido apenas a primeira amostra coletada, restando 4.499 pacientes. Esses dados, uma vez coletados, passaram por uma análise estatística do tipo descritiva, com média, desvio padrão e percentual além de métodos analíticos como teste f e teste ANOVA com nível de significância ($p < 0,05$). Posteriormente, foi analisado os marcadores seguindo os critérios de idade dos indivíduos, separados segundo a fórmula de Sturges. Vale ressaltar que os testes considerados inconclusivos são principalmente aqueles indivíduos que estão em início ou fase final de infecção que apresentam apenas um alvo genético identificado no exame (25).

RESULTADOS

Com relação ao sexo, 2646 (59%) eram do sexo masculino (Figura 1). Do total RT-PCR realizados, 3094 (68,8%) foram de não detectados, sendo a população total composta de 1290 (41%) indivíduos do sexo feminino e 1804 (59%) do sexo masculino (Figura 2).

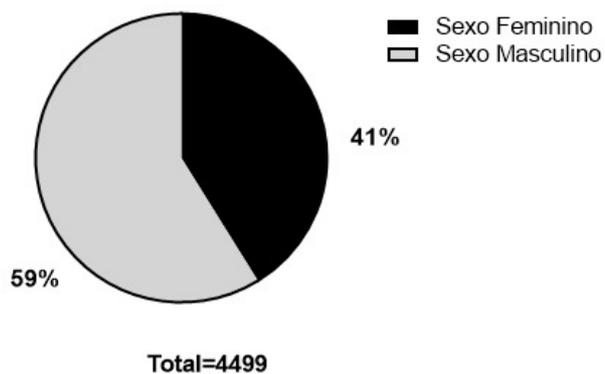


Figura 1: Número de indivíduos por sexo.

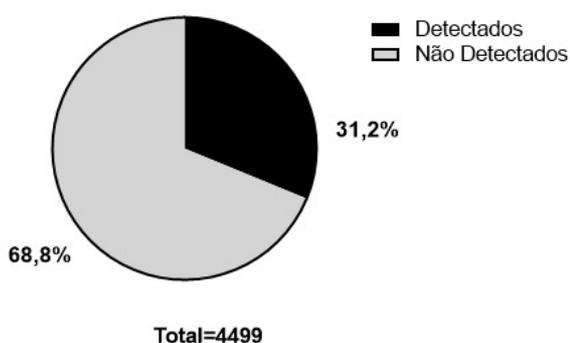


Figura 2: Número de indivíduos quanto ao resultado do exame RT-PCR para SARS-CoV-2.

Na descrição dos casos detectados e inconclusivos, a média de idade total foi de 42,25 anos ($\pm 12,31$), sendo 42,58 anos ($\pm 11,31$) para o sexo masculino e 28,60 anos ($\pm 13,55$) para o sexo feminino. Ao observar os casos não detectados, a média de idade total foi de 42,70 anos ($\pm 13,34$), sendo 43,79 anos para o sexo masculino ($\pm 12,42$) e 42,23 anos para o sexo feminino ($\pm 14,63$) (Figura 3).

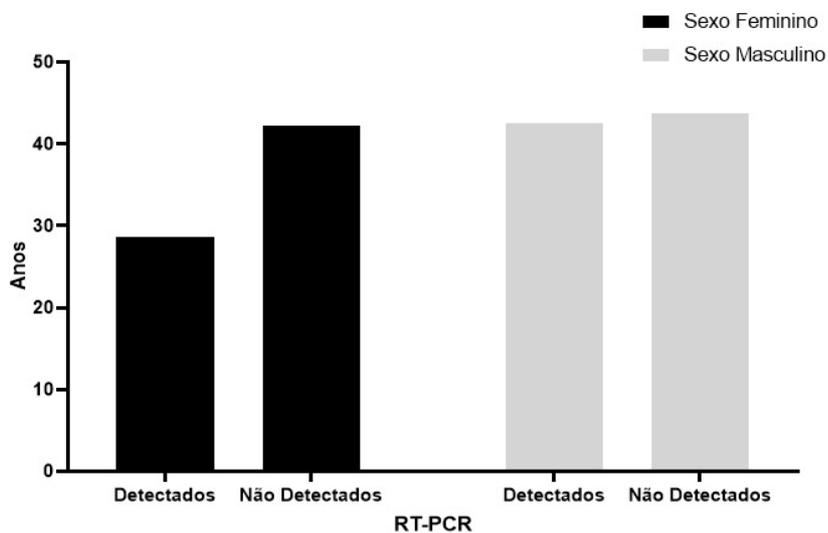


Figura 3: Média de idade dos indivíduos por resultado do exame para SARS-CoV-2 por sexo.

Os dados a respeito do IMC médio e desvio padrão estão expostos na Figura 4, tendo o grupo dos detectados/inconclusivos apresentado maiores valores de média em relação aos sexos masculino e feminino do que o grupo dos não detectados. Em relação aos detectados, mulheres apresentaram 27,20 de média ($\pm 4,35$) e os homens, 28,20 ($\pm 4,48$). Enquanto os não detectados apresentaram 26,48 ($\pm 4,83$) para mulheres e 28,17 ($\pm 3,87$) para os homens. Houve diferença significativa ao comparar o sexo masculino com o sexo feminino dentro o grupo dos não detectados, com $p < 0,05$. Ao comparar o grupo dos positivos com os negativos, sem distinção de sexo, o valor de p encontrado foi de 0,99.

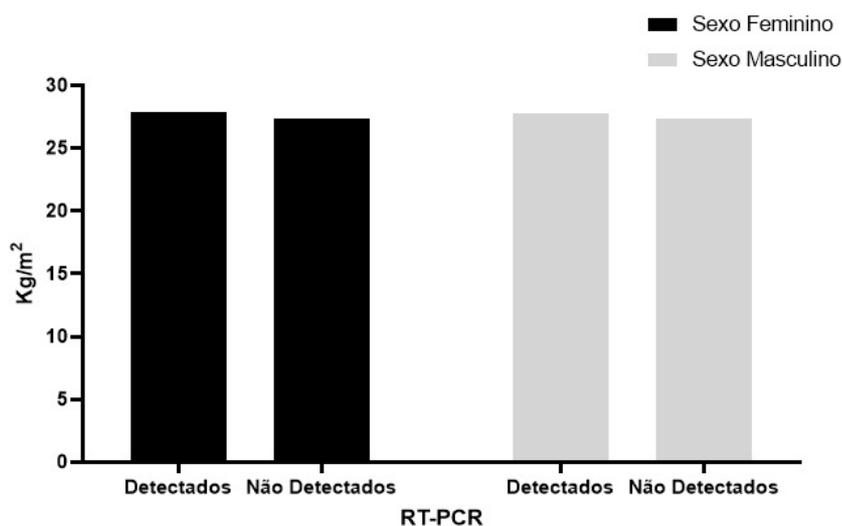


Figura 4: Média do IMC por resultado do exame para SARS-CoV-2 por sexo.

Dentre os indivíduos com teste para COVID-19 não detectado ($n=3094$), 640 (20,68%) realizaram também o exame de proteína C reativa, 344 (11,11%) de VHS, 387 (12,5%) de AST, 401 (13%) de ALT, 193 (6,23%) de CK, 573 (18,5%) de DHL, 319 (10,31%) de ferritina, 355 (11,5%) de creatinina, 246 (7,95%) de ureia, 339 (10,96%) de D-dímero e 129 (4,17%) de troponina I. Todos os resultados dos exames para troponina I foram negativos.

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi estabelecido um perfil dos pacientes que foram testados no Hospital do Policial Militar em Goiânia-GO, sendo o resultado mais prevalente o de indivíduos do sexo masculino com RT-PCR não detectado para a presença do vírus SARS-CoV-2. Em relação a prevalência do sexo masculino existe, geralmente, nos concursos da Polícia Militar uma proporção que favorece os homens (26). Isso ocorre, devido a uma definição da instituição especialmente na parte operacional que determina os homens como maioria dentro desse sistema. Além disso, esse predomínio do sexo masculino pode ser explicado pelo protocolo seguido entre os grupos de Policiais Militares em Goiânia, que realizam a testagem assintomática dos contactantes quando um dos integrantes de determinado grupo tem RT-PCR detectado para SARS-CoV-2.

Foi observado um número maior pessoas do sexo masculino (60%) do que do sexo feminino também nos casos de infecção por COVID-19, resultado semelhante ao encontrado no estudo retrospectivo e unicêntrico de Chen e colaboradores (2020) (27). Do total de 99 pacientes analisados, 67 eram homens e 32 eram mulheres. A reduzida suscetibilidade das mulheres às infecções virais pode ser atribuída à proteção do cromossomo X e dos hormônios sexuais, que desempenham um papel importante na imunidade inata e adaptativa (28).

Em contrapartida, estudo realizado por Borges do Nascimento e colaboradores que avaliou informações clínicas e demográficas de 28.854 pacientes brasileiros diagnosticados com COVID-19 constatou que o principal perfil desses pacientes no Brasil é majoritariamente feminino (56%) e com idade média de 44 anos (29).

Uma meta-análise realizada em 46 países diferentes, com 3.111.714 de casos infectados, demonstrou que não há uma diferença na proporção de homens e mulheres infectados com SARS-CoV-2, mas que os homens enfrentam maiores chances de admissão e morte na unidade de terapia intensiva (UTI) em comparação com as mulheres (30). Quanto a prevalência de resultados não detectados deve-se ressaltar que a sensibilidade do RT-PCR, feito na amostra de swab nasal, padrão ouro para o diagnóstico, é em torno de 67% (31,32). Sendo assim, há a possibilidade de haver casos não detectados pelo teste seja pela diminuta carga viral ou por outros

problemas durante a coleta do material. Portanto, a reduzida sensibilidade favorece um maior número de falsos negativos. Além disso, fatores como a testagem obrigatória para algumas viagens, cirurgias e a semelhança com os sintomas de outras doenças também contribuem para a prevalência de casos não detectados.

Em relação à média de idade dos indivíduos, o sexo feminino com RT-PCR detectado/inconclusivo apresentou média de faixa etária mais jovem em relação a todos os outros grupos. Na Noruega ($p=0,0176$) e na Coreia do Sul ($p<0,0001$), o sexo feminino também teve uma prevalência significativamente maior de testes detectados para COVID-19 na faixa etária de 20-49 anos, ao contrário da Índia ($p<0,0001$), na qual havia um maior número de homens infectados nessa faixa etária, enquanto as mulheres infectadas possuíam em sua maioria 50 anos ou mais (33).

Comparando o grupo dos detectados/inconclusivos com o dos não detectados, foi encontrado um valor médio maior nos pacientes detectados/inconclusivos para os seguintes exames: D-dímero, PCR, VHS, AST, ALT, DHL, ferritina e creatinina. Ou seja, em 8 dos 10 exames complementares o grupo dos detectados/inconclusivos mostrou médias superiores. Sendo que em 6 destes o valor de p foi significativo ($p<0,05$) demonstrando, assim, grande importância no seguimento da doença.

O estudo de Lippi e colaboradores (2020), uma revisão sistemática, demonstrou que as alterações laboratoriais mais frequentes em pacientes com COVID-19 foram o aumento da proteína C reativa em 75%-93% dos casos, da DHL em 27-92% dos casos, do VHS em até 85% dos casos e do D-dímero em 36-43% dos casos (34). No geral, esses valores aumentam gradualmente à medida que o estado clínico se deteriora (12,35,36).

Vários trabalhos propuseram possíveis correlações entre os achados laboratoriais e a potencial gravidade da COVID-19. Entre elas, é possível citar a relação entre os altos níveis de PCR, dímero-D, DHL e uma maior ocorrência de SRAG. Essas correlações, entretanto, não são totalmente uniformes, exigindo evidências ainda mais significativas para seu uso clínico (5, 35, 37, 38).

Ademais, foi encontrado um IMC maior no grupo dos pacientes detectados/inconclusivos em relação aos não detectados. É sabido que os indivíduos com obesidade são mais vulneráveis às formas graves da COVID-19, além de

sofrerem mais frequentemente com a necessidade de ventilação mecânica e com uma maior mortalidade pela doença (22,37).

Indivíduos com sobrepeso ou obesos, IMC >24,9, apresentaram níveis de proteína C reativa mais elevada em relação aos indivíduos com IMC de 18,5 a 24 tanto no grupo dos detectados/inconclusivos quanto no dos não detectados. Isso porque o tecido adiposo dos pacientes obesos é caracterizado por intenso processo inflamatório, com alta produção de citocinas e mediadores inflamatórios, os quais também estão relacionados com um quadro grave da doença, e com altos índices de mortalidade por COVID-19. Em outras palavras, a obesidade é uma condição que provoca prejuízo ao sistema imune, amplifica as respostas inflamatórias já existentes na COVID-19 e durante essa infecção, os adipócitos podem também servir como reservatório viral (38).

Quanto às limitações desse estudo, a falta de informações sobre as comorbidades, uso de medicações e o desfecho clínico desses indivíduos após o diagnóstico acarretou grande desafio. Além disso, existem ainda poucos dados disponíveis sobre o resultado da testagem de pacientes no Centro Oeste do país para fins de comparação ao que foi encontrado neste trabalho. Em contrapartida, o estudo demonstrou capacidade analítica de uma grande amostra que não sofreu influência da vacinação aja vista o período analisado.

CONCLUSÃO

Os indivíduos do sexo masculino apresentaram maior prevalência do teste detectado/inconclusivo para SARS-CoV-2. A média de idade foi semelhante nos grupos e o índice de massa corporal foi mais elevado nos pacientes detectados/inconclusivos para a COVID-19. Os exames mais realizados nos dois grupos foram PCR e DHL. Houve diferenças entre os grupos no D-dímero, PCR, AST, ALT, CK, ferritina e creatinina ($p < 0,05$). O D-dímero e o VHS do sexo feminino, além da ferritina masculina dos pacientes detectados/inconclusivos apresentaram média de resultados acima do valor de referência. O sexo masculino apresentou a maioria dos exames analisados mais alterados do que o sexo feminino, especialmente na faixa etária de 51-62 anos e na de 73-84 anos. O IMC elevado (sobrepeso e

obesidade) também foi associado a maiores valores dos marcadores inflamatórios. Esses achados devem ajudar a orientar novos estudos sobre a patogênese da COVID-19, bem como modelos preditivos de infecção por SARS-CoV-2 e doença grave.

AGRADECIMENTOS

Em especial aos nossos orientadores e a Faculdade do Policial Militar que contribuíram substancialmente para a elaboração desse trabalho.

FINANCIAMENTO DA PESQUISA

Nenhum declarado.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores assumiram a responsabilidade pelo conteúdo deste manuscrito e aprovaram sua submissão.

INTERESSES CONCORRENTES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Fung TS, Liu DX. Human coronavirus: Host-pathogen interaction [Internet]. Vol. 73, Annual Review of Microbiology. 2019. p. 529–57. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-micro-020518-115759>
2. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of covid-19. Turkish J Med Sci. 2020;50(SI-1):563–70.
3. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. Vol. 12, Viruses. 2020. p. 1–17.
4. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Hu Y, et al. Complete genome

- characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. 2020;
5. Heininger U. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccines: Setting expectations appropriately. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;(January):E123–4.
 6. Yuan X, Huang W, Ye B, Chen C, Huang R, Wu F, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int J Hematol* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02930-w>
 7. Ge XY, Li JL, Yang X Lou, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* [Internet]. 2013;503(7477):535–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12711>
 8. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–92.
 9. Mayi BS, Leibowitz JA, Woods AT, Ammon KA, Liu AE, Raja A. The role of Neuropilin-1 in COVID-19. *PLoS Pathog* [Internet]. 2021;17(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1009153>
 10. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, Antón-Plágaro C, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science* (80-). 2020;370(6518):861–5.
 11. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 26;10(1):49–61. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763853>
 12. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–9.
 13. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as

- Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 16;382(16):1564–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2004973>
14. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 [Internet]. Vol. 10, *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Elsevier Ltd; 2020. p. 102–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
 15. Sinha N, Balayla G. Sequential battery of COVID-19 testing to maximize negative predictive value before surgeries. Vol. 47, *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. 2020. p. 1–14.
 16. Maria Falci Vieira L, Emery E, Andriolo A. COVID-19-Diagnóstico Laboratorial para Médicos. :1–19. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-5037-6490>
 17. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020;14(4):3822–35.
 18. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(4):425–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
 19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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(10229):1054–62.
 20. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16–25.
 21. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049–57.
 22. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*.

- 2020;43(7):1392–8.
23. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Vol. 58, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020. p. 1021–8.
 24. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World Data* [Internet]. 2020; Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
 25. Yang S, Stanzione N, Uslan DZ, Garner OB, De St Maurice A. Clinical and Epidemiologic Evaluation of Inconclusive COVID-19 PCR Results Using a Quantitative Algorithm. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(3):376–80.
 26. Civil S de E da C. LEI Nº 17.866, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2012. 2012;1–3.
 27. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan , China : a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
 28. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2019 Jun 30;56(3):308–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-017-8648-x>
 29. Borges do Nascimento IJ, Pinto LR, Fernandes VA, Romero IM, Oliveira JA de Q, Marcolino MS, et al. Clinical characteristics and outcomes among Brazilian patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: An observational retrospective study. *Sao Paulo Med J*. 2020;138(6):490–7.
 30. Peckham H, de Grujter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>
 31. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027–34.

32. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Aug 6;383(6):e38. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2015897>
33. Jakhmola S, Baral B, Jha HC. A comparative analysis of COVID-19 outbreak on age groups and both the sexes of population from India and other countries. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(3):333–41.
34. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. 2020;58(7):1131–4.
35. Li H, Xiang X, Ren H, Xu L, Zhao L, Chen X, et al. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J Infect* [Internet]. 2020;80(6):646–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.035>
36. Liang W, Liang H, Ou L, Ai E. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. 2020;180(8):1081–9.
37. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10236):1544–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2)
38. Gao F, Zheng KI, Wang X, Sun Q, Pan K, Wang T, et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. 2020;43(April):72–4.