

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL  
ESPECIALIZAÇÃO EM MEDICINA DO TRABALHO

JULIANA CASTELO BRANCO LEITUNE

**Estratégia diagnóstica baseada em teste e reteste de RT-PCR para Sars-CoV-2  
em vias aéreas superiores de Profissionais de Saúde sintomáticos em Hospital do Sul do  
Brasil**

PORTO ALEGRE

2021

JULIANA CASTELO BRANCO LEITUNE

**Estratégia diagnóstica baseada em teste e reteste de RT-PCR para SARS-CoV-2 em vias aéreas superiores de Profissionais de Saúde sintomáticos em Hospital do Sul do Brasil**

Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em Medicina do Trabalho da Universidade Federal do Rio Grande do Sul apresentado como requisito parcial à obtenção do grau de especialista em Medicina do Trabalho

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dvora Joveleviths

Coorientador: Fernando Schmidt Fernandes

Coautores: Sheila de Castro Cardoso Toniasso, Maria Carlota Borba Brum, Vanessa Bielefeldt Leotti, Eunice Beatriz Martin Chaves, Fábio Fernandes Dantas Filho.

Trabalho publicado na Revista *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, sob a identificação Eur Rev Med Pharmacol Sci 2021; 25 (9): 3614-3622. DOI: 10.26355/eurrev\_202105\_25845.

PORTO ALEGRE

2021

JULIANA CASTELO BRANCO LEITUNE

**Estratégia diagnóstica baseada em teste e reteste de RT-PCR para Sars-CoV-2  
em vias aéreas superiores de Profissionais de Saúde sintomáticos em Hospital do Sul do  
Brasil**

Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em  
Medicina do Trabalho da Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul apresentado  
como requisito parcial à obtenção do grau de Especialista  
em Medicina do Trabalho.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dvora Joveleviths – UFRGS/FAMED

Orientadora

---

Prof. Paulo Antonio Barros Oliveira – UFRGS/FAMED

Examinador

---

Prof. Môsiris Roberto Giovanini Pereira – UFRGS/FAMED

Examinador

---

Dr<sup>a</sup>.Daniela Tevisan Monteiro – UFRGS

Examinadora

## AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial à Professora Dr<sup>a</sup>. Dvora Joveleviths que ao longo dos últimos anos dedicou-se de forma incansável à formação qualificada de Médicos do Trabalho. E de forma não diferente dedicou-se à orientação deste trabalho de conclusão, constantemente me estimulando a ser melhor.

Agradeço aos meus Professores da Residência Médica, Dr. Damásio Trindade e Dr. Álvaro Merlo.

Ao Dr. Fernando Schmidt Fernandes, obrigada pela generosidade. À Dr<sup>a</sup>. Sheila de Castro Cardoso Toniasso, à Dr<sup>a</sup>. Maria Carlota Borba Brum e ao Dr. Fábio Fernandes Dantas Filho, agradeço pela oportunidade de participar deste projeto e por inúmeras outras oportunidades que me ofertaram nos últimos anos, de forma tão admirável. Agradeço à Dr<sup>a</sup>. Eunice Beatriz Martin Chaves e sua equipe da Unidade de Saúde dos Funcionários pelo acolhimento carinhoso no *front* de atendimento aos funcionários do HCPA.

Agradeço aos Médicos do Trabalho do Serviço de Medicina Ocupacional do HCPA pela dedicação constante comigo, sempre disponíveis para a transmissão do conhecimento, em especial Dr<sup>a</sup>. Luciana Rott Monaiar, Dr<sup>a</sup>. Karen Gomes D'Avila, Dr<sup>a</sup>. Luciane Lacerda Gomes Gonçalves, Dr<sup>a</sup>. Camila Pereira Baldin e Dr. Robson Martins Pereira.

Ao meu colega Matheus, obrigada pela parceria fundamental nesta caminhada.

À Liana Zampiron e sua equipe, todo o meu carinho.

Agradeço aos, agora, colegas Dr<sup>a</sup>. Lucia Rhode, Dr<sup>a</sup>. Carla von Mühlen, Dr. Hélio Paim Lopes, Dr<sup>a</sup>. Rosani de Araujo, Dr. Vitor von Mengden, Dr. Jacques Vissoky e Dr<sup>a</sup>. Carmen Kauer pela grande oportunidade de aprendizado.

Agradeço ao CEDOP, Dr. Paulo Oliveira e Dr. Môtiris Pereira pela oportunidade de participar do curso de especialização.

Agradecimento à FIPE pela verba para a publicação do artigo científico na revista *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, possibilitando alcançarmos uma revista com significativo fator de impacto.

Agradeço à minha família, sempre presente, e em especial ao meu esposo Gustavo por me acompanhar nesta jornada.

## **APRESENTAÇÃO**

Esta monografia de conclusão do Curso de Especialização em Medicina do Trabalho foi elaborada na forma de artigo científico, visando publicação em periódicos da área de saúde coletiva e foi utilizada a “NBR 6022, Informação e documentação - Artigo em publicação periódica científica impressa – Apresentação”, de 2003, para a normalização deste trabalho.

## Resumo

**Introdução:** Profissionais de saúde estão em risco para contaminação por COVID-19. Promover a sua proteção é importante para redução da transmissão nosocomial e para manutenção de capacidade assistencial dos sistemas de saúde. **Objetivo:** Avaliar a estratégia diagnóstica de teste e reteste com RT-PCR e fatores associados ao diagnóstico da doença entre profissionais de saúde. **Metodologia:** Estudo transversal realizado em hospital do sul do Brasil. Entre 27 de abril a 16 de junho de 2020, profissionais de saúde sintomáticos foram submetidos a teste de RT-PCR em amostra de via aérea superior tão logo quanto possível e, caso negativo, repetido próximo ao 5º dia de evolução dos sintomas. Áreas de trabalho foram divididas em áreas assistenciais dedicadas a COVID-19, assistenciais não dedicadas a COVID-19, e não assistenciais. Atividades profissionais foram divididas em assistenciais e não assistenciais. Variáveis contínuas foram expressas com média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil, e comparadas com uso de teste t de *Student* ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado. Variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta e percentuais e comparadas com uso de teste de qui quadrado ou teste exato de Fisher. **Resultados:** Foram avaliados 775 indivíduos, sendo 114 diagnosticados com COVID-19, dos quais 101 seguiram o protocolo de testagem. Segundo exame identificou 5 (4,9%) casos positivos. Comparação entre casos positivos e negativos identificou menor idade média entre os primeiros (39,7 x 42,5 anos,  $p=0,004$ ), ausência de diferença quanto à frequência de sexo feminino (78,1% x 79,7%,  $p=0,707$ ), maior frequência dos sintomas febre (30,7% x 7,7%,  $p<0,001$ ), cefaleia (71,3% x 55,1%,  $p=0,002$ ), alteração de olfato (22,8% x 3,6%,  $p<0,001$ ), alteração de paladar (22,8% x 6,1%,  $p<0,001$ ), obstrução nasal (26,7% x 13,5%,  $p=0,001$ ), dor corporal (58,4% x 29,3%,  $p<0,001$ ) e fadiga (33,7% x 20,3%,  $p=0,003$ ), e menor frequência de dor de garganta (44,6% x 58,9%,  $p=0,007$ ). Trabalhar em área dedicada a pacientes com COVID-19 foi mais presente entre casos positivos (35,1% x 19,8%,  $p=0,001$ ), assim como exercer atividade assistencial (80,7% x 70,8%,  $p=0,031$ ). **Conclusão:** Atuar em área assistencial dedicada a COVID-19 e exercer função assistencial estão relacionados a teste positivo para COVID-19 entre profissionais de saúde sintomáticos. Sintomas como alteração de olfato e de paladar podem auxiliar na suspeita clínica da doença. A realização de segunda testagem após o quinto dia de evolução de sintomas apresentou limitado ganho diagnóstico. A adoção de estratégia baseada em testagem única, realizada em tempo adequado após o início dos sintomas, pode permitir o uso otimizado de recursos sensíveis em circunstâncias de escassez.

**Palavras Chave:** Profissional da saúde. Infecções por coronavírus. Reação em Cadeia da Polimerase Via Transcriptase Reversa.

### **Abstract**

**Introduction:** Healthcare professionals are at risk for COVID-19 contamination. Promoting their protection is important for reducing nosocomial transmission and for maintaining the assistance capacity of health systems. **Objective:** To evaluate the diagnostic test and retest strategy with RT-PCR and factors associated with the diagnosis of the disease among healthcare workers. **Patients and Methods:** Cross-sectional study carried out in a hospital in southern Brazil. From April 27 to June 16, 2020, symptomatic healthcare workers underwent a RT-PCR test on upper airway sample, as soon as it was possible and, if it was negative, it was repeated close to the 5th day of symptom evolution. Working areas were divided into assistance areas dedicated to COVID-19, assistance areas not dedicated to COVID-19 and non-assistance areas. **Results:** 775 individuals were evaluated. 114 were diagnosed with COVID-19 and 101 followed the testing protocol. Second test identified 5 (4.9%) positive cases. Higher prevalence of fever (30.7% x 7.7%,  $p<0.001$ ), headache (71.3% x 55.1%,  $p=0.002$ ), disturbed smell perception (22.8% x 3.6%,  $p<0.001$ ), disturbed taste perception (22.8% x 6.1%,  $p<0.001$ ), nasal obstruction (26.7% x 13.5%,  $p=0.001$ ), diffuse corporal pain (58.4% x 29.3%,  $p<0.001$ ), fatigue (33.7% x 20.3%,  $p=0.003$ ), and lower frequency of sore throat (44.6% x 58.9%,  $p=0.007$ ). Working in an area dedicated to patients with COVID-19 was more present among positive cases (35.1% x 19.8%,  $p=0.001$ ), as well as in assistance activity (80.7% x 70.8%,  $p=0.031$ ). **Conclusions:** A second RT-PCR test after the 5th day of symptoms evolution showed limited diagnostic improvement. The adoption of a single test-based strategy, carried out in an adequate time after the onset of symptoms, can allow the optimal use of resources.

**Key Words:** Healthcare Professional. Coronavirus Infection. Polymerase Chain Reaction via Reverse Transcriptase.

## 1. Introdução

Após a eclosão da pandemia de COVID-19 causada pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (ZHU 2020) diversas estratégias têm sido utilizadas no seu enfrentamento. Objetivo comum é a necessidade de redução de transmissão interpessoal da doença, a qual ocorre de maneira acelerada (WU 2020).

Profissionais de saúde estão em risco para contraírem o vírus (IACOBUCCI 2020; WANG 2020 32147406; LAPOLLA 2020; LAHNER 2020; NGUYEN 2020) e abordagens preventivas e de controle envolvem medidas como o uso de equipamentos de proteção individual (EPI) (VERBEEK 2020; KHALIL 2020; LIU 2020; WALKER 2020), identificação precoce e acurada de indivíduos portadores do vírus (MEREDITH 2020; RIVETT 2020; TREIBEL 2020; JONES 2020), definição de protocolos de ação específicos (NAGESH 2020; ZHANG 2020; DEMARTINI 2020 32876318).

Promover a proteção de profissionais da saúde é muito importante para a redução de transmissão nosocomial e para manutenção de capacidade assistencial (The Lancet 2020). Nesse sentido, a identificação e isolamento de indivíduos portadores e transmissores do SARS-CoV-2 entre profissionais de saúde é fundamental. Dada a não especificidade das manifestações clínicas, a realização de testes laboratoriais para identificação viral são relevantes nesse aspecto (GUAN 2020) (HUANG 2020 31986264). Para tal, o uso do exame *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) em tempo real em amostras biológicas é considerado o teste padrão ouro. Diferentes protocolos existem para o teste RT-PCR, cada qual com sua especificidade antigênica, mas com sensibilidades semelhantes (NALLA 2020) (ETIEVANT 2020).

Considerações importantes quanto ao uso de RT-PCR na prática clínica dizem respeito à influência da origem da amostra biológica e tempo de evolução dos sintomas no momento da coleta sobre o desempenho diagnóstico do teste. Material proveniente de via aérea superior é o mais utilizado, especialmente em contexto ambulatorial. Amostras coletadas em nasofaringe podem ser superiores àquelas de orofaringe (WANG 2020 32315809, WANG 2020 32626720; PATEL 2020 32548635) e, especificamente entre profissionais de saúde com pouco tempo de evolução de sintomas, há semelhança na capacidade diagnóstica da combinação de amostras provenientes de orofaringe e cavidades nasais com relação às de nasofaringe exclusivamente (VLEK 2020 32666481). Embora possa ter maior ganho diagnóstico, amostras de escarro demandam local especial para sua coleta e por isso são de menor disponibilidade (LIN 2020 32301745; WANG 2020 32159775; HAN 2020 32171389). Quanto ao melhor momento para realização do teste, estudos prévios



indicam que resultados positivos podem ser obtidos já nos primeiros dias dos sintomas e que a carga viral em amostras de vias aéreas superiores é maior no início da doença, especialmente na primeira semana (TO 2020 32213337; ZOU 2020 32074444; SETHURAMAN 2020 32374370).

Outro ponto muito importante é a possibilidade de resultado negativo do teste RT-PCR em indivíduo portador de COVID-19. Estudos têm reportado taxas de até 30% na primeira testagem, o que faz com que um resultado negativo inicial não exclua a possibilidade de doença, especialmente em contextos clínicos e epidemiológicos sugestivos (FANG 2020 32073353; AREVALO-RODRIGUEZ 2020). O uso sequencial do teste RT-PCR em cenário clínico de alta suspeição como maneira de elevar sua capacidade diagnóstica tem sido descrito na literatura (HUANG 2020 32049600; FISHER 2020 32400044; VALAN 2020 32549025).

O presente trabalho tem por objetivo avaliar a estratégia diagnóstica de testagem e retestagem de RT-PCR em amostras de via aérea superior entre profissionais de saúde com sintomas sugestivos de COVID-19 de centro terciário referência no atendimento a pacientes portadores da doença no sul do Brasil. Além disso, pretende-se avaliar o perfil de sintomas na apresentação clínica assim como a distribuição da doença entre os profissionais de diferentes setores e atividades.

## **2. Pacientes e Métodos**

Trata-se de estudo observacional transversal realizado no hospital universitário Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A instituição fica situada na cidade de Porto Alegre e é referência ao tratamento de pacientes com COVID-19 no estado do Rio Grande do Sul, no sul do Brasil.

Entre as medidas de combate à transmissão nosocomial, a instituição promoveu o uso obrigatório de EPI, estímulo a trabalho remoto, estímulo a mudanças comportamentais visando evitar reuniões presenciais e aglomerações, alocação de pacientes portadores de COVID-19 em áreas específicas, ampliação de leitos de terapia intensiva. Também foi implantado ambulatório dedicado à avaliação de profissionais da instituição com suspeita de COVID-19, conforme sintomatologia ou história de contato, independentemente da atividade exercida ou área de trabalho.

Entre 27 de abril de 16 de junho de 2020, a conduta nesse ambulatório estipulava a testagem de RT-PCR em amostras de vias aéreas superiores a indivíduos com sintomas potencialmente atribuíveis a COVID-19. Foram considerados como sintomas suspeitos aqueles presentes em casos gripais clássicos, como febre, tosse, dor de garganta, dor corporal

difusa, mas não exclusivamente. Sintomas indicativos de infecção de vias aéreas superiores, como coriza e obstrução nasal, de infecção viral de trato gastrointestinal, como diarreia, distensão abdominal, náusea e vômitos, sintomas sistêmicos, como dor corporal e fadiga, também foram considerados, além de alteração de olfato, alteração de paladar, cefaleia, dor torácica e dispneia, ou outro sintoma qualquer a critério da equipe assistente. Nos casos em que o teste RT-PCR apresentasse resultado negativo e tivesse sido coletado antes do 5º dia de evolução dos sintomas, o indivíduo era submetido a novo teste no 5º dia de evolução ou após. O diagnóstico de Covid-19 era feito se o teste fosse positivo em um paciente sintomático. Caso um profissional de saúde fosse diagnosticado com Covid-19 em outra instituição, era solicitado que ele comunicasse o Serviço de Medicina Ocupacional assim que possível.

O teste de RT-PCR foi realizado conforme protocolo preconizado pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC 2020), valendo-se de pesquisa molecular com primer para 2 regiões do gene do nucleocapsídeo viral (N1 e N2) e também para o gene P da RNase humana. As amostras foram coletadas por meio de *swab* de orofaringe e *nasal mid-turbinate swab*, armazenadas ambas em mesmo tubo estéril contendo salina, acondicionadas em geladeira a temperatura entre 4°C e 6°C e transportadas para processamento em laboratório institucional próprio habilitado.

Dados clínicos, demográficos e ocupacionais foram obtidos de registros médicos eletrônicos e de formulários específicos para registro de aspectos clínicos e ocupacionais preenchidos pela equipe assistente conforme informações fornecidas pelos profissionais de saúde. Foram incluídos os dados referentes às avaliações clínicas iniciais dos profissionais atendidos entre 27 de abril e 16 de junho de 2020 que não tivessem diagnóstico prévio de COVID-19, sem restrição quanto à profissão, área de atuação, local de trabalho, idade ou comorbidade. Indivíduos que foram avaliados por mais de um episódio sintomático durante o período em estudo tiveram apenas o episódio com resultado de teste RT-PCR positivo, prioritariamente, ou o primeiro episódio incluído para análise. Foram excluídos os indivíduos que tivessem teste RT-PCR positivo anteriormente ao período em avaliação. Aqueles que testaram positivo em exame de RT-PCR realizado em outra instituição não tiveram seus dados incluídos na análise do perfil de apresentação clínica e da estratégia diagnóstica com teste e reteste com RT-PCR.

Para análise, as áreas de trabalho foram divididas em áreas assistenciais com atendimento dedicado a pacientes com COVID-19, áreas assistenciais com atendimento dedicado a pacientes não diagnosticados com COVID-19, e áreas não assistenciais. Indivíduos que realizassem turnos em mais de um tipo de área foram considerados como pertencentes à

área de maior risco esperado para ocorrência de transmissão, respeitando seguinte graduação decrescente de risco: área dedicada a pacientes com COVID-19, área não dedicada à COVID-19, área não assistencial. Atividades profissionais foram classificadas em assistenciais e não assistenciais, conforme a necessidade de contato direto com pacientes. Profissionais considerados na categoria atividade assistencial foram médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, assistentes sociais, nutricionistas, fisioterapeutas, e demais com contato direto e repetitivo com pacientes e familiares. -Profissionais considerados na categoria atividade não assistencial foram recepcionistas, seguranças, marceneiros, atendentes de nutrição, cozinheiros, e demais funcionários sem contato direto e repetido com pacientes e familiares.

Variáveis contínuas foram expressas com média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil, conforme apropriado, e comparadas com uso de teste t de *Student* ou teste de Mann-Whitney, conforme os pressupostos de cada teste. A avaliação da normalidade das variáveis quantitativas foi realizada por inspeção do histograma e o teste de Shapiro-Wilk. Variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta e percentuais e comparadas com uso de teste de qui quadrado ou teste exato de Fisher, conforme os pressupostos de cada teste. Intervalo de confiança de 95% com relação às estimativas ponto foi calculado. Nível de significância de 5% foi adotado. Considerando o escopo do trabalho, não foram realizados cálculos de tamanho amostral.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pela Comissão Nacional de Pesquisa, CONEP, sob o número 3080132400005327.

### **3. Resultados**

Em junho de 2020, a instituição contava com 6267 profissionais ativos, e antes de 27 de abril, 41 haviam sido diagnosticados com COVID-19. Entre os profissionais atendidos no ambulatório dedicado a avaliação de profissionais de saúde durante 27 de abril e 16 de junho, 775 foram incluídos no estudo. Foram excluídos vinte e seis indivíduos, dezesseis por terem resultado de RT-PCR positivo previamente ao período em estudo, um por ter resultado positivo apenas após terceiro teste, seis com resultado negativo por terem sido testados enquanto assintomáticos, dois com resultado negativo por terem registros médicos incompletos (um por não preenchimento de questionário específico para avaliação de fatores de exposição e ocupacionais e outro por erro de registro em prontuário), e um com resultado negativo por realizar primeira avaliação após tempo prolongado do início do quadro.

Foram identificados 114 novos casos de COVID-19 com base em teste RT-PCR positivo, resultando em uma prevalência entre os profissionais de saúde sintomáticos atendidos de 14,7% no período avaliado. Desses, 13 realizaram teste e primeira avaliação clínica em outra instituição e não foram considerados para análise de perfil inicial de sintomas e avaliação da estratégia diagnóstica com teste e reteste com RT-PCR (figura 1).

As características demográficas e ocupacionais dos 775 indivíduos avaliados estão descritas na tabela 1. Comparação entre indivíduos com teste positivo e negativo identificou menor idade média entre os primeiros (39,7 x 42,5 anos, diferença de 2,9 anos, IC95% 0,9 a 4,8,  $p=0,004$ ), e ausência de diferença quanto à frequência de sexo feminino (78,1% x 79,7%,  $p=0,707$ ) e de indivíduos com 60 anos ou mais (1,8% x 4,8%,  $p=0,149$ ).

Profissionais com teste RT-PCR positivo reportaram exercer atividade assistencial mais frequentemente do que aqueles com teste negativo (80,7% *versus* 70,8%,  $p=0,031$ ), assim como atuar em área de trabalho dedicada a pacientes com COVID-19 (35,1% *versus* 19,8%,  $p=0,001$ ). A maior parte dos indivíduos avaliados atuava em área assistencial não dedicada a COVID-19, sem diferença entre casos positivos e negativos (54,4% dos indivíduos positivos *versus* 62,6% dos negativos,  $p=0,097$ ). A prevalência no período de COVID-19, conforme o local de trabalho, foi 23,4% entre os indivíduos atuantes em áreas dedicadas a pacientes com COVID-19, 13% entre os trabalhadores de áreas assistenciais não dedicadas e 9,4% entre aqueles que referiram atuar em áreas não assistenciais. A razão de prevalência de RT-PCR positivo entre trabalhadores que relataram atuar em áreas dedicadas a COVID-19 *versus* não atuar nestas áreas foi de 1,90 (IC95% 1,35 a 2,69). Com relação à atividade exercida, 16,4% dos indivíduos que referiram exercer atividade assistencial, independentemente do local de trabalho, testaram positivo para SARS-CoV-2, enquanto entre os demais a prevalência foi de 10,2%. A razão de prevalência de teste RT-PCR positivo entre profissionais que relataram exercer atividade profissional *versus* os que negaram este nível de contato foi de 1,60 (IC95% 1,04 a 2,49).

Entre os 762 profissionais de saúde que seguiram o protocolo de avaliação diagnóstica preconizado na instituição, 101 foram diagnosticados com COVID-19, sendo que em apenas 5 (4,9%) foi necessária repetição do teste para identificação do RNA viral. Não houve diferença entre os indivíduos identificados com teste único ou dois testes quanto ao tempo entre início dos sintomas e realização do primeiro teste (tabela 2).

As características clínicas identificadas na consulta de avaliação desses 762 profissionais estão descritas na tabela 3. O perfil de sintomas foi leve na maior parte dos indivíduos com teste positivo, com apenas 10,9% referindo algum grau de dispneia.

Diferenças de prevalência de sintomas entre casos positivos e negativos para COVID-19 foram evidenciadas quanto à alteração de olfato (anosmia e hiposmia) (22,8% *versus* 3,6%,  $p < 0,0001$ ), alteração de paladar (ageusia, hipogeusia e disgeusia) (22,8% *versus* 6,1%,  $p < 0,0001$ ), cefaleia (71,3% *versus* 55,1%,  $p = 0,002$ ), dor corporal (58,4% *versus* 29,3%,  $p < 0,001$ ), dor de garganta (44,6% *versus* 58,9%,  $p = 0,007$ ), fadiga (33,7% *versus* 20,3%,  $p = 0,003$ ), febre (30,7% *versus* 7,7%,  $p < 0,001$ ), obstrução nasal (26,7% *versus* 13,5%,  $p = 0,001$ ). Os sintomas de tosse, coriza, dor torácica, diarreia ou dor abdominal, náusea ou vômitos e dispneia não demonstraram diferença (tabela 2). Apenas 1,7% dos indivíduos não apresentou febre ou algum sintoma respiratório (tosse, obstrução nasal, coriza, dor de garganta, dispneia).

#### 4. Discussão

Em nossa população, a estratégia de retestar com RT-PCR em profissionais de saúde sintomáticos apresentou baixo desempenho diagnóstico, identificando apenas 5 casos dos 101 diagnosticados na instituição (5%). Resultado semelhante foi demonstrado em instituição de saúde do Reino Unido, observando apenas 4,2% de detecção com o segundo exame (LEEDS 2020 32838245). Em contrapartida, em estudo retrospectivo com 610 pacientes hospitalizados em centro de referência para COVID-19 em Wuhan, China, e que apresentavam quadro clínico e radiológico sugestivo da doença, 12,5% dos casos foram diagnosticados apenas com a repetição do teste de RT-PCR em 1 a 2 dias após o primeiro teste negativo (LI 2020 32219885). Em outro trabalho chinês, 23% dos indivíduos foram diagnosticados após a segunda realização do teste, a qual se deu em 1 a 2 dias após o exame inicial (FANG 2020 32073353). O menor rendimento do segundo teste em nossa população pode se dever em parte a baixa prevalência comunitária à época do estudo e à estratégia irrestrita de testagem, na qual profissionais com sintomas discretos e sem relato de exposição de maior risco foram testados (HALLAL 2020).

A prevalência de COVID-19 identificada entre profissionais de saúde sintomáticos de nossa instituição no período avaliado se aproxima às reportadas em centros de outros países (GÓMEZ-OCHOA 2020 32870978). A estratégia de testagem ampla, na qual a presença de alterações clínicas discretas foram suficientes para indicação de teste RT-PCR, pode ter contribuído para esse resultado. Com estratégia mais restrita, realizando teste apenas em indivíduos com febre e/ou tosse por ao menos 5 dias, a incidência de COVID-19 foi de 43% entre profissionais de saúde sintomáticos em complexo de saúde do Reino Unido (LEEDS 2020 32838245).

O perfil de apresentação clínica foi leve na maior parte dos indivíduos, o que pode estar relacionado com o pouco tempo entre início de sintomas e a procura por atendimento e também com a baixa prevalência de pessoas com mais de 60 anos, grupo considerado de risco para piores desfechos. Os sintomas apresentados assemelham-se aos reportados na literatura, com alta prevalência de cefaleia (PONCET-MEGEMONT 2020 32757419; LECHIEN 2020 32352202), tosse, febre, e astenia (CONTEJEAN 2020 32663849; VILLARREAL 2020 32725271; LECHIEN 2020 32253535). Entre as diferenças observadas com relação a indivíduos negativos, aqueles com COVID-19 destacaram-se especialmente por maior prevalência de alterações de olfato e paladar.

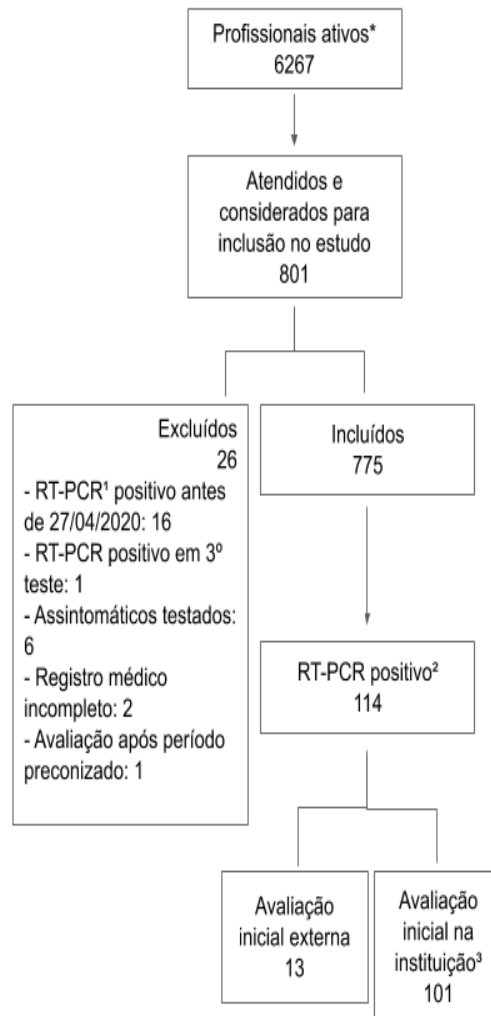
Alta prevalência de alterações de olfato e paladar entre indivíduos com COVID-19 têm sido reportada em diferentes populações (CHIESA-ESTOMBA 2020 32677329; LECHIEN 2020 32253535; HAEHNER 2020 32526759). Estudo com trabalhadores da saúde de hospital terciário francês identificou alta prevalência de anosmia (68%) e ageusia (64%) entre indivíduos com COVID-19 (CONTEJEAN 2020 32663849). Em centro espanhol, profissionais de saúde diagnosticados com COVID-19 com base em resultado de RT-PCR também apresentaram alta prevalência de alterações de olfato (68%) e de paladar (70%) (VILLARREAL 2020 32725271). Estudo italiano comparou a presença de alteração de olfato entre pacientes com COVID-19 e controles saudáveis, tendo sido evidenciado maior risco de alteração entre pacientes doentes (D'ASCANIO 2020 32662745). Embora a prevalência de alteração de olfato e paladar entre indivíduos diagnosticados com COVID-19 em nosso estudo tenha sido menor do que a reportada entre outros centros, ela foi significativamente maior do que em indivíduos sintomáticos que não tiveram o diagnóstico da doença confirmado. Isso é importante pois reforça a necessidade de valorização desses sintomas desde a avaliação diagnóstica inicial de casos suspeitos. Uma limitação de nosso trabalho foi o fato de que a avaliação de alterações de olfato e paladar foi de maneira exclusivamente subjetiva, e não por meio de testes objetivos, o que poderia permitir graduação ou identificação de casos leves que possam ter passado despercebidos (MOEIN 2020 32301284).

A maior prevalência de COVID-19 entre profissionais que exercem atividades que demandam contato direto com pacientes em nossa população também está em acordo com os resultados de outros grupos (MISRA-HEBERT 2020 32875500; CHOW 2020 32301962; CONTEJEAN 2020 32663849; RIVETT 2020 32392129). Diferentemente do encontrado estudo realizado em hospital francês, no qual a maior prevalência de doença foi entre profissionais de saúde lotados em áreas não dedicadas a COVID-19, em nossa instituição observamos que as áreas dedicadas apresentaram maior prevalência de casos positivos entre

profissionais de saúde. Por outro lado, em complexo de saúde europeu com alta incidência de COVID-19 entre profissionais de saúde não foi demonstrada diferença de risco para positividade em teste RT-PCR para SARS-CoV-2 com relação à área de trabalho ou atividade exercida (LEEDS 2020 32838245). Também diferentemente de nosso trabalho, estudo caso-controle multicêntrico identificou que trabalhar em área dedicada a pacientes com COVID-19 (enfermaria ou UTI) refletia em menor a chance de COVID-19 entre profissionais de saúde do que trabalhar em enfermarias regulares, porém identificou contato com paciente com COVID-19 e com colega de trabalho doente como fatores associados ao adoecimento entre profissionais (LENTZ 2020). Esse trabalho também identificou que a ocorrência de exposição fora do ambiente de trabalho se associou significativamente ao adoecimento entre profissionais de saúde (LENTZ 2020).

Algumas das limitações de nosso trabalho são inerentes a seu delineamento. Os dados utilizados para análise foram oriundos de registros em prontuário e formulários não desenhados especificamente para realização das análises aqui apresentadas, mas sim para atendimento clínico habitual e registros institucionais. Fatores como exposição em outros locais de trabalho ou externamente ao trabalho provavelmente tiveram sua avaliação comprometida pela mesma razão.

Nosso trabalho aponta o baixo ganho diagnóstico com estratégia de reteste com RT-PCR em amostra de vias aéreas superiores entre profissionais de saúde sintomáticos com suspeita de COVID-19, considerando testagem irrestrita para histórico de exposição, local de trabalho, atividade exercida e aplicada a ampla gama de sintomas. Tal é de extrema importância em contexto de escassez de insumos para realização de testes RT-PCR como o vivenciado durante a pandemia por COVID-19. Por tal razão, a instituição adotou estratégia de teste único realizado preferencialmente entre o 4º e 5º dias de evolução dos sintomas. Possivelmente o melhor cenário para uso sequencial de teste RT-PCR em profissionais de saúde se dê entre indivíduos com alta probabilidade pré-teste para a presença da doença, o que pode ser estimado, ao menos parcialmente, pelo conjunto de sintomas presentes no início do quadro, tipo de atividade exercida e atuação em área de trabalho dedicada a pacientes com COVID-19. Esses indivíduos devem receber atenção especial por parte de suas instituições de saúde com vistas à redução do risco de contágio.



\* Referente a junho de 2020

1- RT-PCR: *reverse transcriptase polymerase chain reaction*

2- Incluídos na avaliação de áreas e atividades de trabalho

3- Incluídos na avaliação de sintomas iniciais e estratégia de uso de RT-PCR

Figura 1. Distribuição dos pacientes avaliados.



Característica	População total (n=775)	Covid-19 não diagnosticado (n=661)	Covid-19 diagnosticado (n=114)	<i>p</i> *
Sexo feminino	616 (79,5)	527 (79,7)	89 (78,1)	0,707
Idade em anos **	42,1 (9,8)	42,5 (9,7)	39,7 (9,7)	0,004
60 anos ou mais	34 (4,4)	32 (4,8)	2 (1,8)	0,149
Atividade com alto grau de contato com pacientes	560 (72,3)	468 (70,8)	92 (80,7)	0,031
Trabalha em área assistencial dedicada a COVID-19	171 (22,1)	131 (19,8)	40 (35,1)	0,001
Trabalha em área assistencial não dedicada a COVID-19	476 (61,4)	414 (62,6)	62 (54,4)	0,097
Trabalha em área não assistencial	128 (16,5)	116 (17,5)	12 (10,5)	0,075

Tabela 1: Características demográficas e ocupacionais de profissionais de saúde com e sem diagnóstico de COVID-19, n (%).

\* Valor de *p* para comparação entre grupos “Covid-19 diagnosticado” e “Covid-19 não diagnosticado”

\*\* Média (DP)

Característica	Positivos na 1ª coleta (n=96)	Positivos na 2ª coleta (n=5)
Idade (anos) - Média (DP)	39,8 (9,3)	33,2 (11,6)
Sexo feminino - n (%)	76 (79,2)	5 (100)
Tempo de evolução dos sintomas na 1º coleta (dias) - mediana (Q1-Q3)	2 (1-4)	2 (1-2)

Tabela 2: Características demográficas dos casos positivos conforme diagnóstico na 1ª ou 2ª coleta de RT-PCR (apenas indivíduos que realizaram ambos os testes na instituição).

Sintoma	População total (n=762)	Covid-19 não diagnosticado (n=661)	Covid-19 diagnosticado (n=101)	<i>p</i> *
Febre	82 (10,8)	51 (7,7)	31 (30,7)	<0,001
Tosse	351 (46,1)	302 (45,7)	49 (48,5)	0,668
Dor de garganta	434 (57,0)	389 (58,9)	45 (44,6)	0,007
Cefaleia	436 (57,2)	364 (55,1)	72 (71,3)	0,002
Alteração de olfato	47 (6,2)	24 (3,6)	23 (22,8)	<0,001
Alteração de paladar	63 (8,3)	40 (6,1)	23 (22,8)	<0,001
Coriza	362 (47,5)	315 (47,7)	47 (46,5)	0,915
Obstrução Nasal	116 (15,2)	89 (13,5)	27 (26,7)	0,001
Diarreia ou distensão abdominal	95 (12,5)	87 (13,2)	8 (7,9)	0,149
Náusea ou vômitos	64 (8,4)	55 (8,3)	9 (8,9)	0,847
Dor corporal	253 (33,2)	194 (29,3)	59 (58,4)	<0,001
Dor torácica	30 (3,9)	29 (4,4)	1 (1)	0,163
Fadiga	168 (22,0)	134 (20,3)	34 (33,7)	0,003
Dispneia	83 (10,9)	77 (11,6)	6 (5,9)	0,089

Tabela 3: Sintomas na primeira avaliação clínica de profissionais de saúde com e sem diagnóstico de COVID-19, n (%).

\* Valor de *p* para comparação entre grupos “Covid-19 diagnosticado” e “Covid-19 não diagnosticado”

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AREVALO-RODRIGUEZ 2020 - Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, Zambrano-Achig P, Campo R del, Ciapponi A, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. medRxiv [Internet]. 2020;2020.04.16.20066787. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.16.20066787>

CDC 2020 - Centers for Disease Control and Prevention. Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel For Emergency Use Only. Revision [Internet]. 2020;3:0. Available from: <https://www.fda.gov/media/134922/download>

CHIESA-ESTOMBA 2020 - Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T, Michel J, Sowerby LJ, Hopkins C, Saussez S. Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. Eur J Neurol. 2020 Jul 16:10.1111/ene.14440.

CHOW 2020 - Chow EJ, Schwartz NG, Tobolowsky FA, Zacks RLT, Huntington-Frazier M, Reddy SC, Rao AK. Symptom Screening at Illness Onset of Health Care Personnel With SARS-CoV-2 Infection in King County, Washington. JAMA. 2020 May 26;323(20):2087-2089.

CONTEJEAN 2020 - Contejean A, Leporrier J, Canoui E, Alby-Laurent F, Lafont E, Beaudeau L, Parize P, Lecieux F, Greffet A, Chéron G, Gauzit R, Fourgeaud J, L'Honneur AS, Tréluyer JM, Charlier C, Casetta A, Frange P, Leruez-Ville M, Rozenberg F, Lortholary O, Kernéis S. Comparing dynamics and determinants of SARS-CoV-2 transmissions among health care workers of adult and pediatric settings in central Paris. Clin Infect Dis. 2020 Jul 15:ciaa977.

D'ASCANIO 2020 - D'Ascanio L, Pandolfini M, Cingolani C, Latini G, Gradoni P, Capalbo M, Frausini G, Maranzano M, Brenner MJ, Di Stadio A. Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients: Prevalence and Prognosis for Recovering Sense of Smell. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Jul 14:194599820943530.

DEMARTINI 2020 - Demartini K, Konzen VM, Siqueira MO, Garcia G, Jorge MSG, Batista JS, Wibeling LM. Care for frontline health care workers in times of COVID-19. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53:e20200358.

ETIEVANT 2020 - Etievant S, Bal A, Escuret V, Brengel-Pesce K, Bouscambert M, Cheynet V, Generenaz L, Oriol G, Destras G, Billaud G, Josset L, Frobert E, Morfin F, Gaymard A. Performance Assessment of SARS-CoV-2 PCR Assays Developed by WHO Referral Laboratories. J Clin Med. 2020 Jun 16;9(6):1871. doi: 10.3390/jcm9061871. PMID: 32560044; PMCID: PMC7355678.

FANG 2020 - Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology. 2020;200432.

FISHER 2020 - Fisher B, Seese L, Sultan I, Kilic A. The importance of repeat testing in detecting coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a coronary artery bypass grafting patient. J Card Surg. 2020;35(6):1342–4.

GÓMEZ-OCHOA 2020 - Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, Guevara SLR, Echeverría LE, Glisic M, Muka T. COVID-19 in Healthcare Workers: A Living Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol*. 2020 Sep 1:kwaa191.

GUAN 2020 - Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.

HAEHNER 2020 - Haehner A, Draf J, Dräger S, de With K, Hummel T. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2020;82(4):175-180.

HALLAL 2020 - Hallal PC, Hartwig FP, Horta BL, Silveira MF, Struchiner CJ, Vidaletti LP, Neumann NA, Pellanda LC, Dellagostin OA, Burattini MN, Victora GD, Menezes AMB, Barros FC, Barros AJD, Victora CG. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. *Lancet Glob Health*. 2020 Sep 23:S2214-109X(20)30387-9. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30387-9. Epub ahead of print. PMID: 32979314; PMCID: PMC7511212.

HAN 2020 - Han H, Luo Q, Mo F, Long L, Zheng W. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):655-656.

HUANG 2020 - Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, Hu X, Chen J, Liu B. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020 Apr;295(1):22-23.

HUANG 2020 - Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;: PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.

IACOBUCCI 2020 - Iacobucci G. Covid-19: Doctors sound alarm over hospital transmissions. *BMJ*. 2020 May 19;369:m2013. doi: 10.1136/bmj.m2013. PMID: 32430304.

JONES 2020 - Jones NK, Rivett L, Sparkes D, et al. Effective control of SARS-CoV-2 transmission between healthcare workers during a period of diminished community prevalence of COVID-19. *Elife*. 2020 Jun 19;9:e59391. doi: 10.7554/eLife.59391. PMID: 32558644; PMCID: PMC7326489.

KHALIL 2020 - Khalil MM, Alam MM, Arefin MK, Chowdhury MR, Huq MR, Chowdhury JA, Khan AM. Role of Personal Protective Measures in Prevention of COVID-19 Spread Among Physicians in Bangladesh: a Multicenter Cross-Sectional Comparative Study. *SN Compr Clin Med*. 2020 Aug 28:1-7. doi: 10.1007/s42399-020-00471-1. Epub ahead of print. PMID: 32904377; PMCID: PMC7454131.

LAHNER 2020 - Lahner E, Dilaghi E, Prestigiacomo C, Alessio G, Marcellini L, Simmaco M, Santino I, Orsi GB, Anibaldi P, Marcolongo A, Annibale B, Napoli C.

Prevalence of Sars-Cov-2 Infection in Health Workers (HWs) and Diagnostic Test Performance: The Experience of a Teaching Hospital in Central Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 19;17(12):4417. doi: 10.3390/ijerph17124417. PMID: 32575505; PMCID: PMC7345358.

LAPOLLA 2020 - Lapolla P, Mingoli A, Lee R. Deaths from COVID-19 in healthcare workers in Italy-What can we learn? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 May 15:1-2. doi: 10.1017/ice.2020.241. Epub ahead of print. PMID: 32408922; PMCID: PMC7256220.

LECHIEN 2020 - Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, Huet K, Plzak J, Horoi M, Hans S, Rosaria Barillari M, Cammaroto G, Fakhry N, Martiny D, Ayad T, Jouffe L, Hopkins C, Saussez S; COVID-19 Task Force of YO-IFOS. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020 Sep;288(3):335-344.

LECHIEN 2020 - Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.

LENTZ 2020 - Lentz RJ, Colt H, Chen H, Cordovilla R, Popevic S, Tahura S, Candoli P, Tomassetti S, Meachery GJ, Cohen BP, Harris BD, Talbot TR, Maldonado F. Assessing coronavirus disease 2019 (COVID-19) transmission to healthcare personnel: The global ACT-HCP case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Sep 9:1-7. doi: 10.1017/ice.2020.455. Epub ahead of print. PMID: 32900402; PMCID: PMC7542323.

LI 2020 - Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):903–8.

LIN 2020 - Lin C, Lin C, Xiang J, Yan M, Li H, Huang S, et al. Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-Cov-2)-infected pneumonia (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1089–94.

LIU 2020 - Liu M, Cheng SZ, Xu KW, Yang Y, Zhu QT, Zhang H, Yang DY, Cheng SY, Xiao H, Wang JW, Yao HR, Cong YT, Zhou YQ, Peng S, Kuang M, Hou FF, Cheng KK, Xiao HP. Use of personal protective equipment against coronavirus disease 2019 by healthcare professionals in Wuhan, China: cross sectional study. *BMJ*. 2020 Jun 10;369:m2195. doi: 10.1136/bmj.m2195. PMID: 32522737; PMCID: PMC7284314.

MEREDITH 2020 - Meredith LW, Hamilton WL, Warne B, Houldcroft CJ, Hosmillo M, Jahun AS, Curran MD, Parmar S, Caller LG, Caddy SL, Khokhar FA, Yakovleva A, Hall G, Feltwell T, Forrest S, Sridhar S, Weekes MP, Baker S, Brown N, Moore E, Popay A, Roddick I, Reacher M, Gouliouris T, Peacock SJ, Dougan G, Török ME, Goodfellow I. Rapid implementation of SARS-CoV-2 sequencing to investigate cases of health-care associated COVID-19: a prospective genomic surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jul 14:S1473-

3099(20)30562-4. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30562-4. Epub ahead of print. PMID: 32679081.

MISRA-HEBERT 2020 - Misra-Hebert AD, Jehi L, Ji X, Nowacki AS, Gordon S, Terpeluk P, Chung MK, Mehra R, Dell KM, Pennell N, Hamilton A, Milinovich A, Kattan MW, Young JB. Impact of the COVID-19 Pandemic on Healthcare Workers' Risk of Infection and Outcomes in a Large, Integrated Health System. *J Gen Intern Med.* 2020 Sep 1:1–9.

MOEIN 2020 - Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Aug;10(8):944-950. doi: 10.1002/alr.22587.

NAGESH 2020 - Nagesh S, Chakraborty S. Saving the frontline health workforce amidst the COVID-19 crisis: Challenges and recommendations. *J Glob Health.* 2020 Jun;10(1):010345. doi: 10.7189/jogh-10-010345. PMID: 32373323; PMCID: PMC7183244.

NALLA 2020 - Nalla AK, Casto AM, Huang MW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, Wei Y, Zhu H, Jerome KR, Greninger AL. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol.* 2020 May 26;58(6):e00557-20. doi: 10.1128/JCM.00557-20. PMID: 32269100; PMCID: PMC7269385.

NGUYEN 2020 - Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, et al; COronavirus Pandemic Epidemiology Consortium. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2020 Sep;5(9):e475-e483. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32745512; PMCID: PMC7491202.

PATEL 2020 - Patel MR, Carroll D, Ussery E, Whitham H, Elkins CA, Noble-Wang J, Rasheed JK, Lu X, Lindstrom S, Bowen V, Waller J, Armstrong G, Gerber S, Brooks JT. Performance of oropharyngeal swab testing compared to nasopharyngeal swab testing for diagnosis of COVID-19 -United States, January-February 2020. *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 16:ciaa759.

PONCET-MEGEMONT 2020 - Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchere A, Salazard JP, Pereira B, Dallel R, Aumeran C, Beytout J, Jacomet C, Laurichesse H, Lesens O, Mrozek N, Vidal M, Moisset X. High Prevalence of Headaches During Covid-19 Infection: A Retrospective Cohort Study. *Headache.* 2020 Aug 5:10.1111/head.13923. doi: 10.1111/head.13923.

RIVETT 2020 - Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife.* 2020 May 11;9:e58728.

SETHURAMAN 2020 - Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(22):2249–51.

The Lancet 2020 -. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):922. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30644-9. PMID: 32199474; PMCID: PMC7138074.

TO 2020 - To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. 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 Infect Dis*. 2020 May;20(5):565-574.

TREIBEL 2020 - Treibel TA, Manisty C, Burton M, McKnight Á, Lambourne J, Augusto JB, Couto-Parada X, Cutino-Moguel T, Noursadeghi M, Moon JC. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1608-1610. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31100-4. Epub 2020 May 8. PMID: 32401714; PMCID: PMC7206444.

VALAN 2020 - Valan AB, Sture C. Negative nasopharyngeal swabs early in the course of COVID-19. *Tidsskr Nor Laegeforen* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32549025>

VERBEEK 2020 - Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Sauni R, Toomey E, Blackwood B, Tikka C, Ruotsalainen JH, Kilinc Balci FS. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 15;4(4):CD011621. doi: 10.1002/14651858.CD011621.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 15;5:CD011621. PMID: 32293717; PMCID: PMC7158881.

VILLARREAL 2020 - Villarreal IM, Morato M, Martínez-RuizCoello M, Navarro A, Garcia-Chillerón R, Ruiz Á, de Almeida IV, Mazón L, Plaza G. Olfactory and taste disorders in healthcare workers with COVID-19 infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Jul 28:1–5.

VLEK 2020 - Vlek ALM, Wesselius TS, Achterberg R, Thijsen SFT. Combined throat/nasal swab sampling for SARS-CoV-2 is equivalent to nasopharyngeal sampling. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jul 14:1–3.

WALKER 2020 - Walker J, Fleece ME, Griffin RL, Leal SM, Alsip JA, Stigler WS, Nafziger SD, Marrazzo JM, Lee RA. Decreasing High Risk Exposures for Healthcare-workers through Universal Masking and Universal SARS-CoV-2 Testing upon entry to a Tertiary Care Facility. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 8;ciaa1358.

WANG 2020 - Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1843–4.

WANG 2020 - Wang H, Liu Q, Hu J, Zhou M, Yu MQ, Li KY, Xu D, Xiao Y, Yang JY, Lu YJ, Wang F, Yin P, Xu SY. Nasopharyngeal Swabs Are More Sensitive Than Oropharyngeal Swabs for COVID-19 Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2 Load. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jun 18;7:334.



WANG 2020 - Wang J, Zhou M, Liu F. Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *J Hosp Infect.* 2020 May;105(1):100-101. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.002. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32147406; PMCID: PMC7134479.

WANG 2020 - Wang X, Tan L, Wang X, Liu W, Lu Y, Cheng L, Sun Z. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:107-109.

WU 2020 - Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.

ZHANG 2020 - Zhang Z, Liu S, Xiang M, Li S, Zhao D, Huang C, Chen S. Protecting healthcare personnel from 2019-nCoV infection risks: lessons and suggestions. *Front Med.* 2020 Apr;14(2):229-231. doi: 10.1007/s11684-020-0765-x. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32212058; PMCID: PMC7095352.

ZOU 2020 - Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1177-1179.

ZHU 2020 - Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945.