

NOTA TÉCNICA



CIEVS CEARÁ

Centro de Informações Estratégicas
em Vigilância em Saúde

MONITORAMENTO DE EVENTOS EM SAÚDE PÚBLICA

EVENTO EM
MONITORAMENTO
COVID-19

Ceará – 19/10/2020



**GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ**
Secretaria da Saúde

NOTA TÉCNICA

Data da atualização: 19/10/2020

A Secretaria de Vigilância e Regulação em Saúde por meio da Coordenadoria de Vigilância Epidemiológica e Prevenção em Saúde (COVEP) vem atualizar as informações sobre os casos recorrentes da COVID-19 e fazer recomendações para a sua abordagem na rede de saúde do Estado do Ceará.

Elaboração:

Christianne Fernandes Valente Takeda
Fábio Miyajima
Jeová Keny Baima Colares
Kelvia Maria Oliveira Borges
Magda Moura de Almeida
Matheus Alves de Lima Mota
Ricristhi Gonçalves de Aguiar Gomes
Tatiana Cisne Souza

Organização:

Bruno Alencar Fontenelle
Levi Ximenes Feijão

QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19

A **COVID recorrente** tem sido caracterizada pelo reaparecimento dos sintomas iniciais da doença, **após período de melhora completa ou significativa**, com intervalo mínimo de **21 dias** desde o início do quadro inicial, com detecção do vírus SARS-CoV-2 (RT-PCR) em ambas oportunidades.

Abaixo serão apresentadas as principais recomendações para a abordagem dos casos recorrentes da COVID-19. Em seguida serão atualizadas as informações dos casos notificados até o momento, além da bibliografia relacionada.

RECOMENDAÇÕES

Sugerimos que todos os casos atendidos com síndrome gripal realizem o teste molecular de rt-PCR para COVID-19, independentemente de já ter sido diagnosticado previamente;

Indivíduos atendidos com suspeita de COVID-19 devem ser questionados quanto a ocorrência recente de síndrome gripal ou diagnóstico prévio de COVID-19;

Os casos identificados como suspeita de recorrência da COVID-19 devem ser notificados conforme a rotina dos serviços, porém, adicionalmente, devem ser **notificados como casos prováveis** no link [Casos de quadro clínico recorrente COVID-19](#).

Embora não esteja completamente determinada a capacidade de transmissão de tais indivíduos, recomendamos que aqueles com quadro recorrente sejam orientados sobre as medidas de isolamento, de forma semelhante aos casos agudos de COVID-19;

Até o momento não há recomendações de tratamento diferenciado para os casos recorrentes. Assim, recomendamos que sejam observadas as orientações dos protocolos recentes da SESA-CE. Entretanto, orientamos que estes pacientes sejam seguidos com maior atenção durante a sua evolução clínica.

Sugerimos, se possível, que nestes casos seja solicitado o teste sorológico para o SARS-CoV-2, buscando determinar a presença de soroconversão, com determinação dos níveis de anticorpos específicos, preferencialmente por método laboratorial convencional (CLIA, ECLIA, CMIA ou ELISA), e que não seja de teste rápido;

Informações e orientações adicionais poderão ser obtidas nos telefones (85) 3101.4860 e (85) 98724.0455. Se necessário, também será possível programar o acompanhamento remoto ou avaliação presencial nos serviços de referência no atendimento de COVID-19.



CIEVS CEARÁ
Centro de Informações Estratégicas
em Vigilância em Saúde



**GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ**
Secretaria da Saúde

QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19

A COVID-19 é uma nova doença humana, reconhecida somente há cerca de nove meses. Inicialmente considerada como uma doença respiratória aguda, via de regra de caráter auto limitante, mas que vem demonstrando constituir-se em uma síndrome capaz de acometer diversos sistemas orgânicos. Alguns desses casos tem apresentado manifestações clínicas prolongadas, às vezes recorrentes, com sequelas físicas e emocionais que vem impactando a qualidade de vida dos indivíduos e sobrecarregando os sistemas de saúde mundiais de maneira sem precedentes.

1. PERSISTÊNCIA E CLAREAMENTO VIRAL: EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

A experiência inicial na abordagem dos indivíduos acometidos pela doença foi construída baseada na observação de casos admitidos em hospitais. Neste período, em vários países, a alta hospitalar dos indivíduos costumava ser condicionada à obtenção de resultados negativos (não-detectáveis) em dois testes moleculares (RT-PCR) de controle. Logo foi observado que alguns indivíduos permaneciam com detecção viral prolongada por até 28 dias, apesar de melhora clínica adequada¹.

Alguns estudos observaram que casos mais graves apresentavam níveis mais elevados de carga viral em suas secreções, com detecção viral por período de tempo bem mais prolongado^{2,3}.

Investigações mais recentes estimam que o tempo mediano para o clareamento viral varia entre 11 e 31 dias, mas a persistência viral pode se prolongar por até mais de 6 semanas em alguns indivíduos^{4,6}. Este foi um dos primeiros achados que sugeriram que capacidade de clareamento e controle da infecção pela resposta imune do hospedeiro não era tão rápida e efetiva quando comparadas a outras infecções respiratórias anteriormente estudadas. Tal achado tornou menos recomendável a realização de testes moleculares de controle somente para servir como critério de alta dos indivíduos inicialmente acometidos pela doença. De forma análoga, tornam mais difícil interpretar casos com sintomas recorrentes, visto que a simples detecção dos alvos virais pelo teste molecular, não necessariamente implica emnexo causal com o quadro clínico subsequente.

2. REVERSÃO POSITIVA DO TESTE VIROLÓGICO PARA SARS-COV 2

No final de fevereiro deste ano foi publicado relato de uma série de casos, com quatro indivíduos que apresentaram reversão positiva (detectável) do teste molecular por RT-PCR, grupo também chamado “repositivo” (re-positive) ou “redetectável” (re-detectable), caracterizado por indivíduos que voltaram a apresentar teste molecular positivo, após obtenção de alta, com dois resultados negativos intercalados entre o episódio primário e o dito recorrente⁷. Os primeiros relatos causaram grande repercussão e preocupação na comunidade científica.

QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19

Em seguida, estudo retrospectivo realizado na China descreveu que 17 (17,3%) de 98 indivíduos em convalescença de COVID-19, voltaram a apresentar exames moleculares positivos para os alvos virais (rt-PCR detectável). Tais casos não apresentavam diferenças significativas em relação às manifestações clínicas, radiológicas e imunológicas de casos primários. Porém, foi descrito que um dos pacientes voltou a apresentar sintomas clínicos da doença (recorrência?)⁸.

Uma coorte retrospectiva chinesa, com seguimento pós-alta hospitalar de 257 pacientes, após dois exames negativos de RT-PCR, observou exames que tornaram a ser positivos em 53 casos (20,6%). Apenas dois desses casos foram considerados sintomáticos. Não houve associação entre o achado de teste positivo com características epidemiológicas, clínicas ou sorológicas dos pacientes⁹.

Estudo mais recente, contando com 619 participantes, que receberam alta com clareamento viral (por teste molecular?), 87 (14,1%) voltaram a apresentar um teste molecular positivo durante o acompanhamento. Os casos com “**re-deteção**” ocorreram em indivíduos predominantemente jovens (mediana 28 anos) e que tiveram quadro clínico de leve a moderado. Tais casos apresentaram semelhante aos indivíduos que apresentaram apenas um episódio. Em nenhum dos casos de reversão houve sucesso nas tentativas de isolamento ou sequenciamento viral¹⁰.

Diversos outros estudos descrevem o fenômeno de reversão do teste de detecção viral, que, em geral, ocorreu entre uma e duas semanas após a alta hospitalar¹¹⁻²⁵.

Em suma, a reversão positiva parece ser um fenômeno benigno com prevalência descrita entre 3,3 e 30,7%, sendo mais comum em indivíduos mais jovens e com sintomas mais leves^{26, 27}. A ampla variação nessas taxas tem sido atribuída a limitações das técnicas de coleta, conservação inadequada de amostras e sensibilidade variadas heterogeneidade dos métodos moleculares empregados. Na maioria dos casos não há aparente repercussão clínica, mas é certamente um fenômeno que será melhor investigado. Até o momento não foram identificados fatores de risco ou associações com as medicações utilizadas²⁷. Não há relatos de incremento na taxa de transmissão da doença, a partir desses casos, para seus contatos, sugerindo infectividade não superior por parte desses indivíduos^{28, 29}.



QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19

3. SINTOMAS PROLONGADOS DA COVID-19 (LONG COVID)

A compreensão inicial da doença pelo SARS-CoV-2 foi baseada na associação com outros agentes que causam síndrome gripal, que tem como características o acometimento agudo e autolimitado do trato respiratório. Entretanto, o avanço na sua compreensão demonstrou que, pelo menos em parte dos casos, a doença tem caráter prolongado e multissistêmico, não estando claro até o momento o seu impacto fisiológico a longo prazo.

Na China, estudo de coorte prospectiva acompanhou 131 pacientes que receberam alta hospitalar durante 4 semanas. Observou-se que 48,1% dos indivíduos apresentaram sintomas persistentes no período, sendo os mais frequentes: tosse (31,3%), desconforto torácico (6,1%) e fadiga (5,3%). Alguns pacientes apresentaram novos sintomas neste período, como febre (8,4%), dispneia (7,6%) e cefaleia (3,8%). Dois pacientes (1,5%) apresentaram agravamento do aspecto tomográfico no período e 7 precisaram ser reinternados. Dos 94 indivíduos que realizaram teste molecular (RT-PCR), 8 (6,1%) apresentaram reversão positiva. Destes, 6 permaneceram assintomáticos, 2 apresentaram recorrência de febre e um deles exibiu piora tomográfica³⁰.

Na Itália, coorte prospectiva acompanhou 143 participantes, que foram acompanhados em média por 60 dias após o início dos sintomas. Durante o período de avaliação, apenas 12,6% permaneceram assintomáticos, 32% apresentaram até dois e 55% relataram três ou mais sintomas. Os sintomas mais comuns foram fadiga (53,1%), dispnéia (43,4%), artralgia (27,3%) e dor torácica (21,7%). Nenhum paciente apresentou sintomas característicos de fase aguda³¹. Tem havido um grande fluxo de estudos recentemente publicados, demonstrando a importância do tema para a comunidade científica^{31,32}.

Por conta disso, novos termos e critérios têm sido progressivamente empregados para descrever-se este tipo de ocorrência. O termo COVID-19 pós-agudo ou prolongado (*Post-acute COVID-19; LongCovid*) tem sido utilizado para descrever a persistência de sintomas após três semanas do início da doença, o que parece acontecer em cerca de 10% dos pacientes. Foi também proposta a definição de COVID-19 crônico para os casos com persistência além de 12 semanas³³.

Este problema emergente tem o potencial de causar impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos e sobrecarga adicional ao sistema de saúde. Ainda não são claras as causas e bases mecânicas da recorrência, nem há conduta específica definida, nem mesmo critérios consensuais para sua definição clínica. Especialistas recomendam que tais casos sejam acompanhados e estudados para que seja possível subsidiar-se novas evidências³³⁻³⁵.



CIEVS CEARÁ
Centro de Informações Estratégicas
em Vigilância em Saúde



**GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ**
Secretaria da Saúde

QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19

4. FORMAS RECORRENTES DOS SINTOMAS AGUDOS DE COVID-19

Vários agravos/doenças apresentam quadros recorrentes bem definidos. No Ceará tem sido observado casos recorrentes com sintomas de fase aguda da COVID-19. No entanto ainda não há um consenso nos critérios de definição de recorrência em relação à COVID-19 por ser uma doença emergente bastante recente. Apesar disso, existem propostas de que seja caracterizada como a ocorrência de um novo episódio de sintomas de fase aguda da doença, não explicado por outra etiologia, confirmado por detecção molecular por RT-PCR, após a remissão dos sintomas iniciais e com intervalo mínimo de 21 dias desde o início do primeiro episódio³⁶.

O fenômeno passou a ser reconhecido em março deste ano, quando foi divulgado um estudo retrospectivo realizado em hospital de Wuhan, China, em que se investigou 55 casos internados por pneumonia por SARS-CoV-2, confirmado por RT-PCR, entre 08 de janeiro e 10 de fevereiro de 2020. Destes, cinco indivíduos (9%) correspondiam a casos recorrentes, com idade entre 27 e 42 anos e não possuíam histórico de comorbidades. Infecção por vírus influenza foi descartada na admissão. As manifestações clínicas mais comuns foram febre, fadiga, tosse e sintomas de vias aéreas superiores. Nenhum dos indivíduos apresentou manifestações graves da doença. Não houve diferença significativa entre as manifestações clínicas dos casos com ou sem recorrência. O tempo variou de quatro a 17 dias³⁷.

O estudo mais relevante até o momento foi o publicado na França, a partir da iniciativa COCOREC (*Collaborative study Covid RECurrences*), que representa a maior série de casos recorrentes disponíveis até o momento. No estudo foram relatados os casos de 11 indivíduos, com mediana de idade de 55 anos, sendo que seis eram do sexo masculino e quatro deles eram profissionais da saúde. Apresentaram recorrência dos sintomas após período de 24 e 49 dias após o início do primeiro episódio, com período assintomático mediano de 9 dias.

O estudo também descreveu que três dos indivíduos evoluíram para óbito, demonstrando a não benignidade do fenômeno e que pode inclusive apresentar sintomas exacerbados quando comparados ao primeiro episódio³⁶. Outro sinal de alerta foi a evidência de transmissão a partir dos casos recorrentes, observada na Itália³⁸. Outros casos semelhantes foram subsequentemente relatados, com diferentes formas de sintomatologia³⁸⁻⁴². Mais recentemente foram publicados os primeiros casos nacionais no Ceará e Ribeirão Preto, embora vários outros relatos tenham sido reportados pela imprensa brasileira^{43, 44}.

QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19 NO CEARÁ

5. RELATOS DE CASOS CEARÁ

No período entre 11/06 a 28/08 de 2020 o Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS) da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará foi notificado de 19 (dezenove) casos com recorrência dos sintomas clínicos relacionados à COVID-19, deste o início do ano. Após o estudo preliminar dos casos, apenas 12 (doze) preencheram os critérios considerados mínimos para caracterizar a suspeita de recorrência da COVID-19, sendo os mesmos relatados abaixo. Quase todos os casos relatados eram de profissionais da saúde (10 casos).

O critério utilizado foi a ocorrência de novo episódio de sintomas compatíveis com a doença, iniciado após tempo mínimo de 21 dias decorridos desde o início do primeiro episódio, após ter sido observada remissão dos sintomas do episódio inicial. Os dois episódios precisariam ter sido confirmados por teste detecção molecular de alvos virais por RT-PCR³⁶. O motivo da exclusão dos sete casos foi a indisponibilidade de material para se realizar a confirmação da infecção através do exame molecular no primeiro ou segundo episódio.

Dos 12 casos recorrentes, 9 indivíduos (75%) pertenciam ao sexo masculino, com idade variando entre 29-67 anos e mediana de idade de 37,6 anos. Oito indivíduos eram procedentes de Fortaleza, enquanto 4 eram do interior do Estado (Maranguape, Milagres, Pereiro e Sobral). A maioria era profissional da saúde (10, 83,3%) e atuava na profissão médica (6,5%). Em relação aos fatores de risco, dois indivíduos (16,6%) tinham mais de 60 anos.

Tabela 1. Características sócio-demográficas dos casos com quadro clínico recorrente de COVID, Ceará, 2020

Caso	Sexo	Idade	Município de Residência	Comorbidades	Ocupação
Paciente 1	Masculino	29	Fortaleza	-	TEC RADIOLOGIA
Paciente 2	Masculino	63	Fortaleza	HAS	TEC RADIOLOGIA
Paciente 3	Feminino	40	Fortaleza	EA - ASMA	Medicina
Paciente 4	Masculino	67	Fortaleza	Obesidade - HAS - SAOP - Rinite	Medicina
Paciente 5	Masculino	47	Fortaleza	-	Medicina
Paciente 6	Masculino	31	Fortaleza	-	Medicina
Paciente 7	Feminino	37	Sobral	Rinite Alérgica	Enfermagem
Paciente 8	Masculino	32	Maranguape	-	Farmácia
Paciente 9	Masculino	47	Milagres	HAS	-
Paciente 10	Masculino	31	Fortaleza	-	Medicina
Paciente 11	Feminino	34	Fortaleza	-	Medicina
Paciente 12	Masculino	38	Pereiro	-	Caminhoneiro

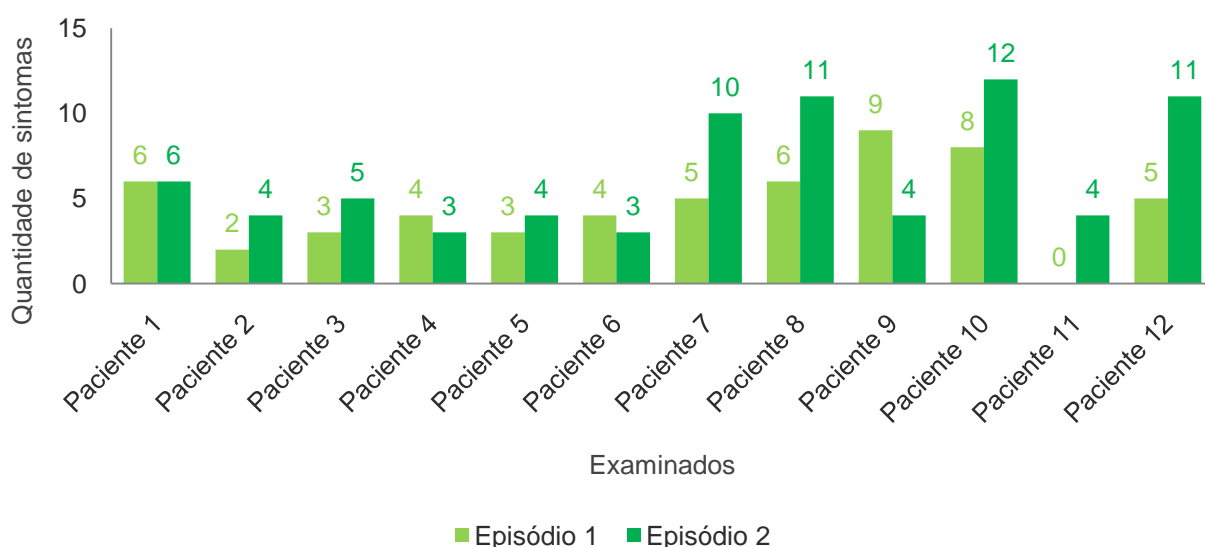
Fonte: Planilha COVEP



QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19 NO CEARÁ

O primeiro episódio de sintomas relacionado à COVID-19 dos pacientes no Ceará ocorreu entre 16/03 e 17/05/2020. Os sintomas mais comuns foram: febre (75%), dor de garganta (58%) e tosse (42%). Todos os casos evoluíram sem complicações, não sendo necessário internamento hospitalar. Sinais de gravidade, como dispneia, hipoxemia ($\text{SatO}_2 < 95\%$), necessidade de oxigenioterapia ou hospitalização foram identificados em três (25%) casos. Um dos indivíduos teve infecção assintomática, diagnosticada em rastreamento realizado em profissionais do serviço de transplante. Nenhum dos casos apresentou alterações do olfato e do paladar.

Figura 1. Casos recorrentes segundo sintomas, Ceará, 2020



Fonte: Planilha COVEP

O segundo episódio de sintomas relacionado à COVID-19 teve início entre 08/05 e 15/08/2020. O tempo decorrido entre os dois episódios clínicos variou de 42 a 133 dias, com mediana de 60 dias. Os sintomas mais comuns foram: febre (83%), adinamia (75%) e dispneia (58%). Dois casos evoluíram com complicações e necessitaram de hospitalização, sendo que um deles permaneceu em enfermaria hospitalar e outro necessitou de internação em unidade de terapia intensiva. Sinais de gravidade, como dispneia, hipoxemia ($\text{SatO}_2 < 95\%$), necessidade de oxigenioterapia ou hospitalização foram identificados em oito (66,7%) casos. Em quatro casos (33%) foram relatadas alterações do olfato e/ou paladar. Em oito (66,7%) casos os sintomas da recorrência foram considerados mais intensos que o primeiro episódio.



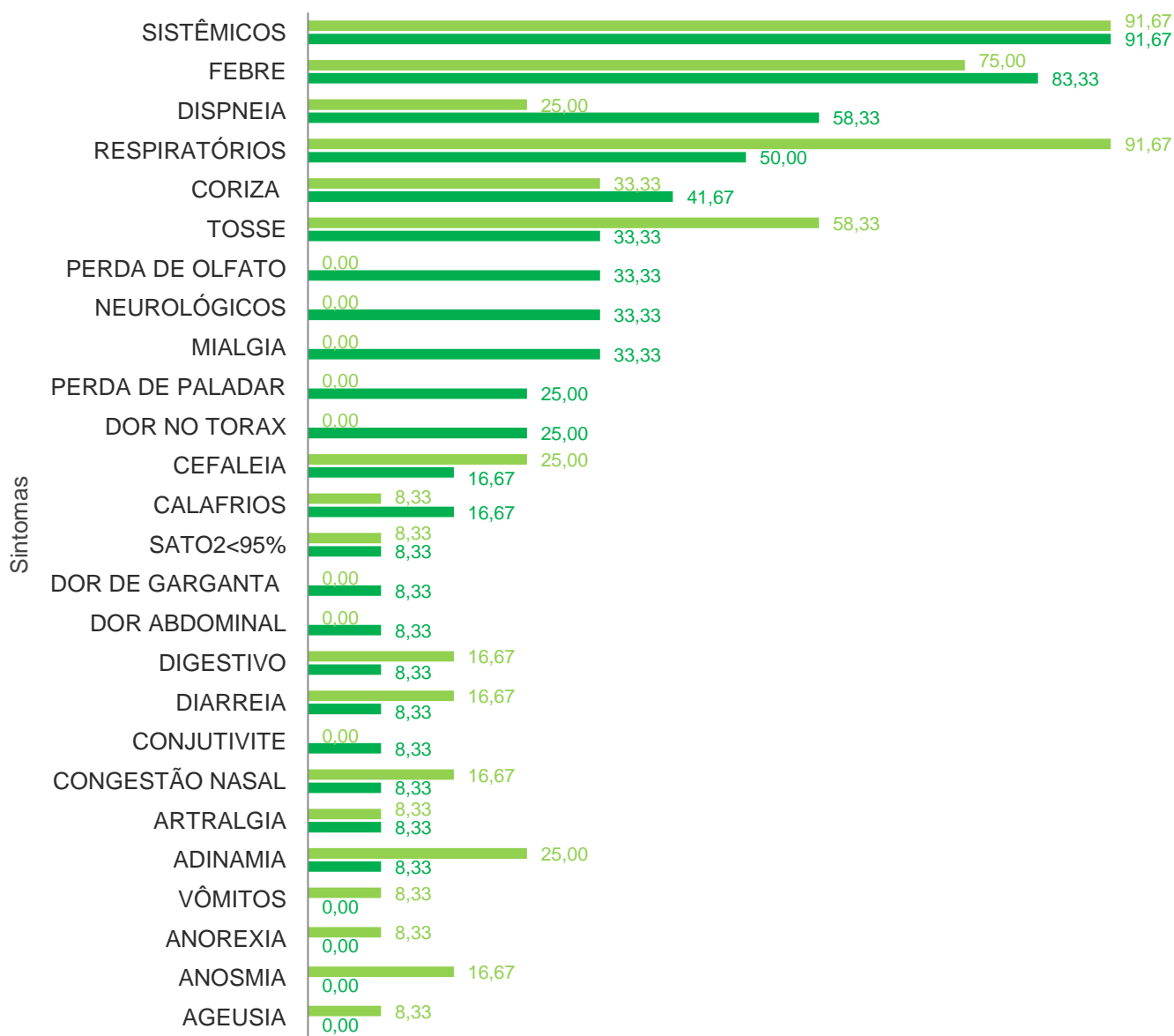
CIEVS CEARÁ
Centro de Informações Estratégicas
em Vigilância em Saúde



**GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ**
Secretaria da Saúde

QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19 NO CEARÁ

Figura 2. Casos recorrentes segundo sintomas referidos no primeiro e segundo episódio, Ceará, 2020



Fonte: Planilha COVEP

Porcentagem dos pacientes

■ Episódio 1 ■ Episódio 2



CIEVS CEARÁ
Centro de Informações Estratégicas
em Vigilância em Saúde



**GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ**
Secretaria da Saúde

QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19 NO CEARÁ

No primeiro episódio todos os casos foram confirmados pela detecção molecular do vírus SARS-CoV-2 por RT-PCR, realizada em amostras de naso e/ou orofaringe, que foram coletadas entre 18/03 e 21/05/2020. O tempo decorrido entre o início do quadro e a coleta das amostras respiratórias variou entre zero e 11 dias, com mediana de quatro dias.

No segundo episódio todos os casos também foram confirmados pela detecção do vírus SARS-CoV-2 por RT-PCR, em amostras coletadas entre 13/05 e 17/08/2020. O intervalo para a realização do segundo teste variou entre dois e 15 dias, com mediana de 4,5 dias. O tempo decorrido entre o último exame e o início do primeiro episódio clínico variou entre 45 e 135 dias, com mediana de 64,5 dias.

Dentre os casos avaliados, apenas três realizaram teste molecular (RT-PCR) de controle negativo (não detectável) intercalado entre o primeiro e o segundo episódio. O teste sorológico (teste rápido) entre os episódios clínicos foi realizado por três indivíduos, tendo sido negativo em dois e positivo em um caso.

Após o segundo episódio, os testes sorológicos foram realizados por seis indivíduos, sendo reagente em apenas um caso. Dos cinco casos com resultado não reagente foi observada soroconversão em todos os quatro indivíduos que repetiram a sorologia posteriormente.

O relato de casos adicionais nos permite concluir que a recorrência de COVID-19 é um fenômeno real e de relevância sanitária. Neste período observamos um número crescente relatos de ocorrências semelhantes em outras regiões do Brasil e em outros países.

Tais achados sinalizam a importância do estudo sistematizado destes casos, o reforço das medidas de vigilância para a identificação de novos casos, o acompanhamento clínico cuidadoso e a obtenção de amostras biológicas de seguimento que permitam averiguar-se a contribuição ativa da infecção pelo SARS-CoV-2 nos quadros recorrentes (cultura viral), identificar-se agentes etiológicos adicionais (culturas, PCR, sequenciamento), caracterizar-se o genótipo viral (sequenciamento viral), visando gerar evidências que possam discriminar-se objetivamente episódios de reinfeção de reativação viral, além de orientar investigações de fatores individuais do hospedeiro, que possam auxiliar na compreensão das bases biológicas de recorrência da COVID-19, potencialmente estratificando-se grupos de maior risco.













CIEVS CEARÁ
Centro de Informações Estratégicas
em Vigilância em Saúde



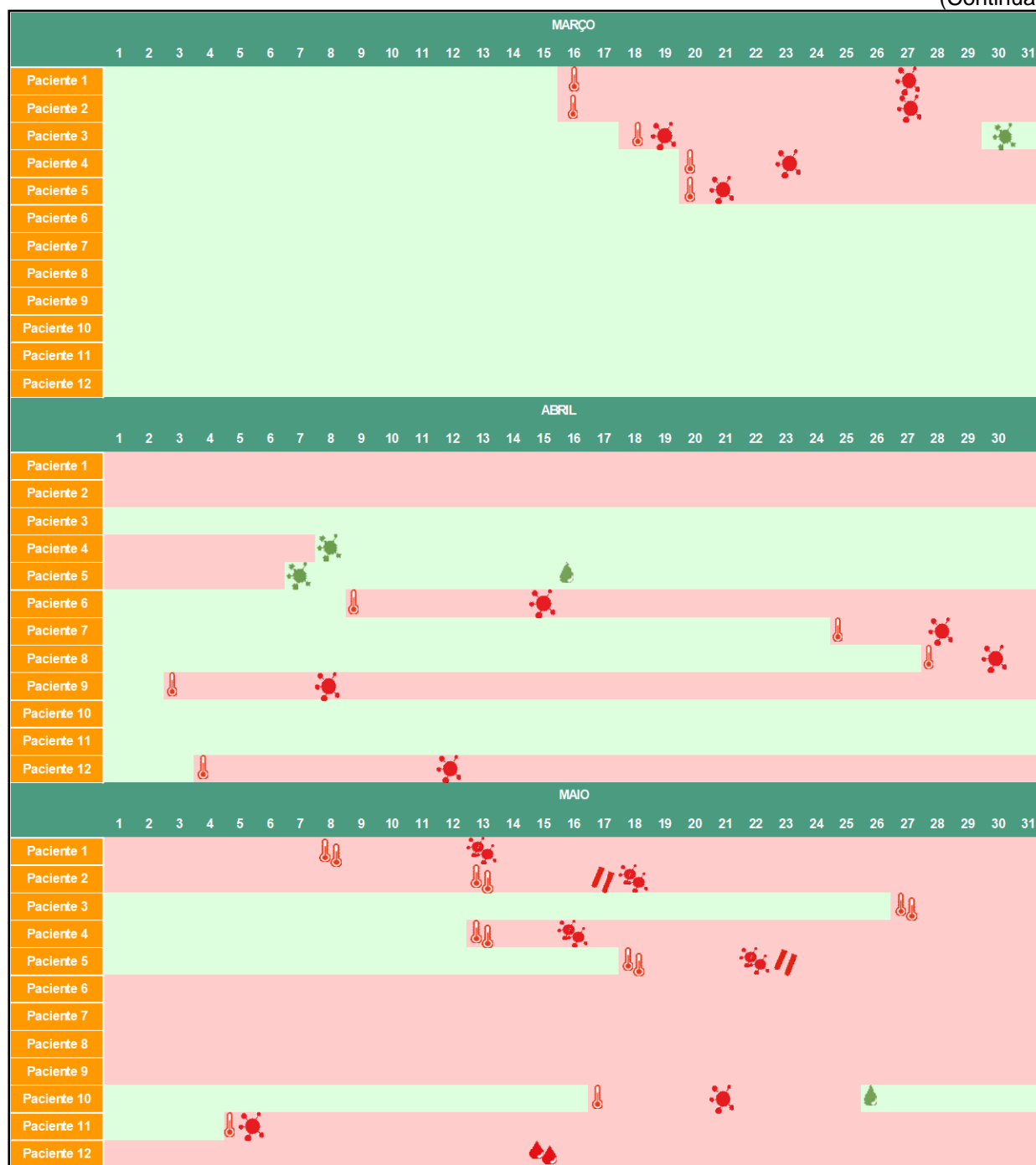
**GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ**
Secretaria da Saúde

QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19 NO CEARÁ

Figura 3. Linha do tempo, casos recorrentes, Ceará, 2020

-  Início dos sintomas primeiro episódio
-  Sorologia segundo episódio negativo
-  Sorologia segundo episódio positivo
-  Início dos sintomas segundo episódio
-  Teste rápido positivo segundo episódio
-  Teste rápido negativo primeiro episódio
-  RT-PCR Positivo
-  RT-PCR Positivo 2
-  RT-PCR Negativo
-  Teste rápido negativo segundo episódio

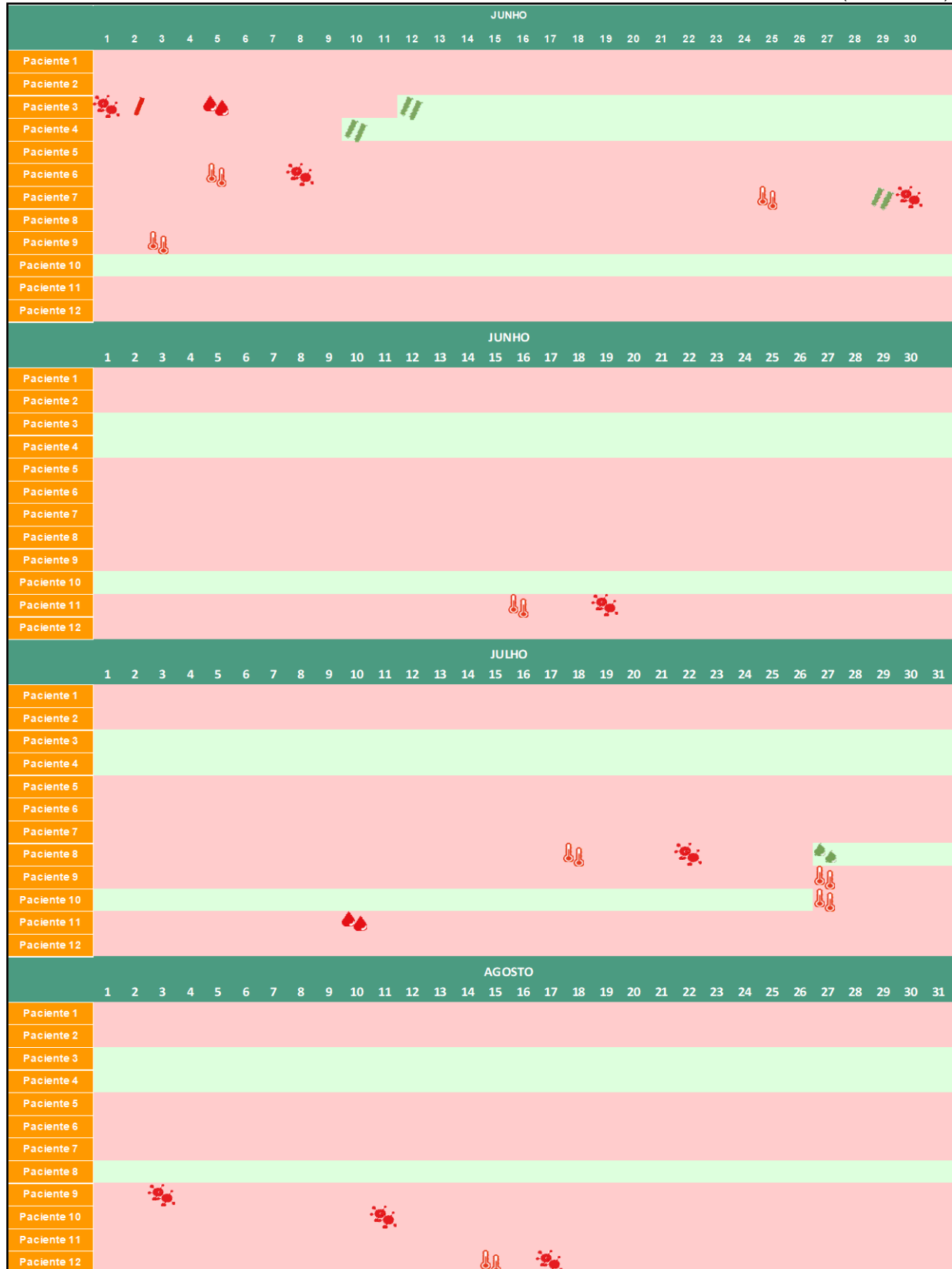
(Continua)



QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19 NO CEARÁ

Figura 3. Linha do tempo, casos recorrentes, Ceará, 2020

(Conclusão)



QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19 NO CEARÁ

6. DEFINIÇÃO DE PACIENTE COM QUADRO CLÍNICO RECORRENTE DE COVID-19

1. Paciente com RT-PCR positivo ou teste de antígeno referente a primeira infecção e segunda infecção;
2. Reinício dos sintomas característicos da fase aguda da COVID-19, marcadamente febre, tosse, dispneia ou anosmia/disgeusia, após 21 dias do início do quadro inicial, com detecção do genoma do SARS-CoV-2 em amostra do trato respiratório.

7. COMUNICAÇÃO/NOTIFICAÇÃO

Diante da detecção de um caso suspeito de recorrência, as unidades de saúde ou o profissionais de saúde que atenderam o paciente devem comunicar a ocorrência do caso ao Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde, por meio do link https://docs.google.com/forms/d/1hjGYeUdpx7esFJPgN2m-0wzoZ_IPymboCBWWeXaCQdE/edit?usp=sharing ou dos telefones (85) 3101.4860 e (85) 98724.0455.

A notificação deve ser feita como de costume pelos sistemas E-SUS VE, para casos de síndrome gripal e SIVEP-GRIPE, para os pacientes com SRAG.



CIEVS CEARÁ
Centro de Informações Estratégicas
em Vigilância em Saúde



**GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ**
Secretaria da Saúde

QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19 NO CEARÁ

Referências

1. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 2020 Apr 1; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32235945>
2. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;2019(20):2019–20. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
3. Chang D, Zhao P, Zhang D, Dong J-H, Xu Z, Yang G, et al. Persistent Viral Presence Determines the Clinical Course of the Disease in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(8):2585-2591.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32574840>
4. Huang Y, Chen S, Yang Z, Guan W, Liu D, Lin Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples from Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020;201(11):1435–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293905>
5. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(5):672–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>
6. Corsini Campioli C, Cano Cevallos E, Assi M, Patel R, Binnicker MJ, O'Horo JC. Clinical predictors and timing of cessation of viral RNA shedding in patients with COVID-19. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 Aug 5;130(August):104577. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32777762>
7. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 21;323(15):1502–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105304>
8. Zhu H, Fu L, Jin Y, Shao J, Zhang S, Zheng N, et al. Clinical features of COVID-19 convalescent patients with re-positive nucleic acid detection. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2020 Jun 7;(May):e23392. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32506726>
9. Zou Y, Wang B-R, Sun L, Xu S, Kong Y-G, Shen L-J, et al. The issue of recurrently positive patients who recovered from COVID-19 according to the current discharge criteria: investigation of patients from multiple medical institutions in Wuhan, China. *J Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 3;1996–2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.01.009>
10. Lu J, Peng J, Xiong Q, Liu Z, Lin H, Tan X, et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *EBioMedicine* [Internet]. 2020 Aug 24;59:102960. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102960>
11. Qu Y-M, Kang E-M, Cong H-Y. Positive result of Sars-Cov-2 in sputum from a cured patient with COVID-19. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020;34(March):101619. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101619>
12. Fu W, Chen Q, Wang T. Letter to the Editor: Three cases of redetectable positive SARS-CoV-2 RNA in recovered COVID-19 patients with antibodies. *J Med Virol* [Internet]. 2020 May 5;1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32369214>



QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19 NO CEARÁ

13. Hu R, Jiang Z, Gao H, Huang D, Jiang D, Chen F, et al. Recurrent Positive Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Results for Coronavirus Disease 2019 in Patients Discharged From a Hospital in China. *JAMA Netw open* [Internet]. 2020;3(5):e2010475. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32463468>
14. Jiang M, Li Y, Han M, Wang Z, Zhang Y, Du X. Recurrent PCR positivity after hospital discharge of people with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Infect* [Internet]. 2020 Apr 11;81(1):147–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.024>
15. Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Apr 8; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32266381>
16. Deng W, Guang T-W, Yang M, Li J-R, Jiang D-P, Li C-Y, et al. Positive results for patients with COVID-19 discharged from hospital in Chongqing, China. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 19;20(1):429. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32560694>
17. Wong J, Koh WC, Momin RN, Alikhan MF, Fadillah N, Naing L. Probable causes and risk factors for positive SARS-CoV-2 test in recovered patients: Evidence from Brunei Darussalam. *J Med Virol*. 2020;(May):1–5.
18. Cao H, Ruan L, Liu J, Liao W. The clinical characteristic of eight patients of COVID-19 with positive RT-PCR test after discharge. *J Med Virol* [Internet]. 2020 May 15;(May):1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32410245>
19. Chen D, Xu W, Lei Z, Huang Z, Liu J, Gao Z, et al. Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Apr;93:297–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.003>
20. An J, Liao X, Xiao T, Qian S, Yuan J, Ye H, et al. Clinical characteristics of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. *medRxiv* [Internet]. 2020;2020.03.26.20044222. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.26.20044222>
21. Huang J, Zheng L, Li Z, Hao S, Ye F, Chen J, et al. Recurrence of SARS-CoV-2 PCR positivity in COVID-19 patients: a single center experience and potential implications. *MedRxiv* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20089573>
22. Liu T, Wu S, Zeng G, Zhou F, Li Y, Guo F, et al. Recurrent positive SARS-CoV-2: Immune certificate may not be valid. *J Med Virol* [Internet]. 2020 May 29;2–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32470172>
23. Zhao W, Wang Y, Tang Y, Zhao W, Fan Y, Liu G, et al. Characteristics of Children With Reactivation of SARS-CoV-2 Infection After Hospital Discharge. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 2020 May 28;(8):9922820928057. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32462940>
24. Xing Y, Mo P, Xiao Y, Zhao O, Zhang Y, Wang F. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 Mar 12;25(10):2–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32183934>
25. Ravioli S, Ochsner H, Lindner G. Reactivation of COVID-19 pneumonia: a report of two cases. *J Infect* [Internet]. 2020;(xxxx):12–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.008>
26. Zheng J-Z, Zhou R, Chen F-J, Tang G-F, Wu K-Y, Li F-R, et al. Incidence rate, clinical course and risk factor for recurrent PCR positivity in discharged COVID-19 patients in Guangzhou, China: a prospective cohort study. 2020;1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008648>



QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19 NO CEARÁ

27. Li Y, Ji D, Cai W, Hu Y, Bai Y, Wu J, et al. Clinical characteristics, cause analysis and infectivity of COVID-19 nucleic acid re-positive patients: A literature review. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Sep 5;e23392. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32890414>
28. Kang H, Wang Y, Tong Z, Liu X. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of “recovered” patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jun 3;2(March):10–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492212>
29. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 3;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125362>
30. Wang X, Xu H, Jiang H, Wang L, Lu C, Wei X, et al. Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. *QJM An Int J Med* [Internet]. 2020 May 22; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32442308>
31. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* [Internet]. 2020 Aug 25;81(1):e89–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016344532030219X>
32. Weerahandi H, Hochman KA, Simon E, Blaum C, Chodosh J, Duan E, et al. Post-discharge health status and symptoms in patients with severe COVID-19. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2020 Aug 14; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32817973>
33. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* [Internet]. 2020 Aug 11;m3026. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
34. Mahase E. Covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ*. 2020;370:9–10.
35. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Runold M, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 1;3099(20):19–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32888409>
36. Gousseff M, Penot P, Gallay L, Batisse D, Benech N, Bouiller K, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect* [Internet]. 2020 Jun 30;(xxxx). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32619697>
37. Ye G, Pan Z, Pan Y, Deng Q, Chen L, Li J, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J Infect* [Internet]. 2020;80(5):e14–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.001>
38. Bongiovanni M, Basile F. Re-infection by COVID-19: a real threat for the future management of pandemia? *Infect Dis (London, England)* [Internet]. 2020 May 21;52(8):581–2. Available from: <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1769177>



QUADROS CLÍNICOS RECORRENTES DE COVID-19 NO CEARÁ

39. Peng J, Wang M, Zhang G, Lu E. Seven discharged patients turning positive again for SARS-CoV-2 on quantitative RT-PCR. *Am J Infect Control* [Internet]. 2020 Jun;48(6):725–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.03.017>
40. Yoo SY, Lee Y, Lee GH, Kim DH. Reactivation of SARS-CoV-2 after recovery. *Pediatr Int* [Internet]. 2020 May 18;5:1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32421910>
41. Loconsole D, Passerini F, Palmieri VO, Centrone F, Sallustio A, Pugliese S, et al. Recurrence of COVID-19 after recovery: a case report from Italy. *Infection* [Internet]. 2020 May 16;(0123456789):3–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01444-1>
42. Wu J, Liu X, Liu J, Liao H, Long S, Zhou N, et al. Coronavirus Disease 2019 Test Results After Clinical Recovery and Hospital Discharge Among Patients in China. *JAMA Netw open* [Internet]. 2020 May 1;3(5):e209759. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32442288>
43. Fernandes Valente Takeda C, Moura de Almeida M, Gonçalves de Aguiar Gomes R, Cisne Souza T, Alves de Lima Mota M, Pamplona de Góes Cavalcanti L, et al. Case Report: Recurrent Clinical Symptoms of COVID-19 in Healthcare Professionals: A Series of Cases from Brazil. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Sep 4;00(0):1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32888288>
44. Bonifácio LP, Pereira APS, Araújo DC de A e, Balbão V da MP, Fonseca BAL da, Passos ADC, et al. Recorrência de Covid-19 : um relato de caso. 2020.



CIEVS CEARÁ
Centro de Informações Estratégicas
em Vigilância em Saúde



**GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ**
Secretaria da Saúde

Secretaria Executiva de Vigilância e Regulação Em Saúde - SEVIR

Av. Almirante Barroso, 600
Praia de Iracema. CEP 60.060-440

www.saude.ce.gov.br



CIEVS CEARÁ
Centro de Informações Estratégicas
em Vigilância em Saúde



**GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ**
Secretaria da Saúde