

ESTUDO DA HISTÓRIA NATURAL DA COVID-19 E EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2: UMA REVISÃO DESCRITIVA DA LITERATURA

STUDY OF THE NATURAL HISTORY OF COVID-19 AND EPIDEMIOLOGY OF SARS-COV-2 INFECTION: A DESCRIPTIVE LITERATURE REVIEW

ISABELA LEOPOLDINO **DOURADO**¹, LUIZ AUGUSTO VIEIRA **CAETANO**¹, MARCELO MONTEIRO **MARQUES**¹, UIARA PEREIRA ARAÚJO **PENNA**¹, CARLA DANIELLE DIAS **COSTA**², FELIPE DOS SANTOS **ARRUDA**³, GEISENELY VIEIRA DOS SANTOS **FERREIRA**⁴, LARISSA SILVA DALLA **LIBERA**^{5*}

1. Acadêmicos de graduação do curso Biomedicina da Faculdade Evangélica de Ceres; 2. Professora Mestra em Assistência e Avaliação em Saúde - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Goiás; 3. Professor Mestre em Música - Universidade Federal de Goiás; 4. Professora Especialista em Saúde Estética – INCURSOS; 5. Professora Mestra em Ciências da Saúde - Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Goiás.

Av. Brasil, S/n, Qd. 13, Morada Verde. Ceres, Goiás, Brasil. CEP: 76300-000. lariisse.dalla@gmail.com

Recebido em 27/11/2020. Aceito para publicação em 21/12/2020

RESUMO

O surto de COVID-19, doença causada pelo SARS-Cov-2, que teve origem em Wuhan, China, rapidamente se transformou em uma pandemia, afetando não apenas o sistema de saúde, mas também econômico em decorrência da alta morbimortalidade. Revisar a história natural da COVID-19 e pontuar ações para abordagens sistemáticas que possam ajudar a prevenir outros possíveis surtos por vírus de origem zoonóticas. Trata-se de uma revisão descritiva da literatura, que incluiu publicações em inglês e português indexadas no PUBMED, LILACS, SCIELO, Periódicos CAPES e sites oficiais de divulgação das informações sobre COVID-19. Percebe-se que os desafios futuros devem ser resolvidos pela comunidade científica, com o desenvolvimento de antivirais eficientes, imunoterapia e tempestades de citocinas e vacina com memória imunológica eficaz a longo prazo. Proteger a natureza como fonte de saúde humana, investir em serviços básicos como água, saneamento e energia limpa, garantir mudanças para alternativas saudáveis, são aprendizados para podermos discutir crises epidemiológicas ou pandemias subsequentes.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; pandemia; epidemiologia; coronavírus.

ABSTRACT

The COVID-19 outbreak quickly turned into a pandemic and comprises a disease caused by SARS-Cov-2, which originated in Wuhan, China, affecting the health and economic systems due to high morbidity and mortality. This work is focused on the natural history of COVID-19 review and then, to point out actions for systematic approaches that can help to predict other possible zoonotic viruses outbreaks. A descriptive literature review, which included publications in English and Portuguese that were indexed in PUBMED, LILACS, SCIELO, CAPES journals and official websites for COVID-19 scientific divulgation. In the future, the scientific community must resolve so many

challenges, as well: efficient antivirals development, immunotherapy and cytokines storms and an effective vaccine with long-term immune memory. Protecting nature is an answer to human health prevention; investing in basic services such as water; sanitation and clean energy, ensuring changes to healthy alternatives are learning to discuss subsequent epidemiological crises or pandemics.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; pandemic; epidemiology; coronavirus.

1. INTRODUÇÃO

O que iniciou como um surto de complicações respiratórias por SARS-CoV-2 em Wuhan, China, rapidamente se transformou em uma pandemia, que atualmente vem afetando não apenas os sistemas de saúde, mas a economia mundial¹. A doença por SARS-CoV-2 recebeu uma nomenclatura própria em 11 de fevereiro de 2020, pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e passou a se chamar a doença por: coronavírus (COVID-19)².

A ascensão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) sobre os países, tem gerado a interrupção das atividades cotidianas da população. Este fenômeno acontece em consequência do isolamento social que foi proposto para frear o avanço da doença, que em menos de quatro meses se expandiu para 190 países, incluindo o Brasil³. No Brasil, os esforços neste estágio inicial da epidemia estão voltados para o enfrentamento do SARS-CoV-2, especialmente no sentido de evitar sua propagação e, ao mesmo tempo, possibilitar o atendimento em saúde dos casos graves⁴.

A transmissão de humano para humano pode acontecer principalmente por gotículas de tosse, espirro ou contato direto com secreções e superfícies contaminadas⁵. Sintomas como febre e tosse são os mais comuns, mas as manifestações clínicas de

indivíduos infectados com SARS-CoV-2 variam de sintomas leves inespecíficos à pneumonia grave com danos nas funções de órgãos⁶. Embora atualmente tenha baixa patogenicidade, a COVID-19 pode levar à morte, principalmente em grupos de risco como idosos e pessoas com comorbidades respiratórias⁷.

Os tratamentos para casos suspeitos e confirmados segue as normativas de cada país e precisam estar de acordo com as diretrizes sugeridas pela OMS, mantendo condições suficientes de isolamento e proteção nos hospitais e demais centros de tratamento⁸. O Brasil, por meio do Ministério da Saúde, se uniu a 45 países para investigar a eficácia de tratamentos para a COVID-19⁹. Os ensaios clínicos com medicamentos para o tratamento da COVID-19, atualmente, autorizados pela Anvisa no Brasil são: Sulfato de Hidroxicloroquina, Azitromicina dihidratada e Dexametasona¹⁰.

Até novembro/2020, há no mundo mais de 198 vacinas sendo desenvolvidas, sendo apenas dez, na última etapa dessa testagem¹¹. Hodiernamente o Brasil está envolvido no desenvolvimento clínico de quatro vacinas, sendo CHADOX1 NCOV-19 do Reino Unido pelo laboratório AstraZeneca e Universidade de Oxford; CORONAVAC da China pelo laboratório Sinovac e Instituto Butantã; vacinas BNT 162 com RNA antiviral para imunização ativa contra COVID-19 (PF-07302048) do Estados Unidos e Europa pelo laboratório Pfizer-Wyeth; e AD26.COV2.S (VAC31518) da Europa pelo Janssen-Cilag¹².

O entendimento atual do SARS-CoV-2, bem como suas características epidemiológicas, biológicas e clínicas, fornecem informações necessárias para observar cuidadosamente a situação atual do mundo e tomar medidas de controle da COVID-19¹³. Em países como o Brasil, a desinformação e falta de cuidado com as medidas de controle da infecção por SARS-CoV-2, podem refletir diretamente a fragilidade econômica, social e do sistema de saúde¹⁴. Algumas dessas medidas de contenção do vírus, incluem restrições ao funcionamento de escolas, universidades, locais de convívio comunitário, transporte público, além de outros locais onde há aglomeração de pessoas, como eventos sociais e esportivos, teatros, cinemas e estabelecimentos comerciais, que não sejam caracterizados como prestadores de serviços essenciais¹⁵.

As medidas de prevenção e controle anunciadas pelas autoridades, incluem as restrições econômicas e a liberação de recursos para ajudar a população trabalhadora afetada. O Brasil, ainda, enfrenta uma crise política, exacerbada pela minimização da gravidade da atual pandemia por COVID-19 pelo governo do país¹⁶.

A COVID-19 precisa ser tratada como um “gatilho” para abordagens sistemáticas que no futuro permitam a preparação para possíveis pandemias. Desta forma, este trabalho tem por objetivo, revisar a história natural da

COVID-19 e pontuar ações para abordagens mais sistemáticas que possam ajudar a prever outros possíveis surtos por vírus de origem zoonóticas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão descritiva da literatura para evidenciar e discutir a epidemiologia e história natural da COVID-19. A coleta dos dados foi realizada por meio de protocolo de busca, elaborado pelos autores. Foram pré-estabelecidos e delimitados: tema de interesse, critérios de inclusão e exclusão, estratégias de busca e seleção, formulário elaborado pelos autores para a obtenção dos dados colhidos, análise, apresentação e interpretação dos resultados dos estudos.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos completos publicados em inglês ou português, que abordam a origem, epidemiologia, características genômicas, transmissão e replicação viral, características clínicas e patogênicas, diagnóstico, tratamento e prevenção do SARS-CoV-2.

Foram excluídos todos os estudos que descrevem resultados *in vitro*, que investigaram outros coronavírus e artigos em duplicatas.

Estratégias de busca e seleção dos estudos

Foram analisadas publicações indexadas na base MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), consultadas por meio do PUBMED; LILACS (*Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde*); SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*); BVS (*Biblioteca Virtual em Saúde*); Periódicos Capes e buscadores que incluem o Google acadêmico e sites oficiais de divulgação das informações sobre COVID-19 como: *World Health Organization* (www.who.int); *Centers for Disease Control and Prevention-CDC* (www.coronavirus.gov); Ministério da Saúde (saude.gov.br) e Diário Oficial da União (www.in.gov.br).

Foram utilizados os seguintes boleadores e termos de pesquisa em inglês MESH (*Medical Subject Headings*): “*Coronavirus OR SARS-CoV-2 OR COVID AND Origin AND Epidemiology AND Diagnosis AND Treatment*”. E em português pelos termos DECS (Descritores em saúde): “*Coronavirus OR SARS-CoV-2 OR COVID AND origem AND Epidemiologia AND Diagnóstico AND Tratamento*”.

O processo de localização e seleção dos artigos foi conduzido por dois pesquisadores de forma independente e qualquer divergência da escolha do artigo a ser incluído, foi conduzido por um terceiro pesquisador que finalizara o processo de tomada de decisão.

Não houve delimitação de tempo ou período para os estudos. Uma busca manual na lista de referências dos

artigos incluídos com essa estratégia de busca também foi realizada, para garantir a inclusão de todos os artigos relevantes ao tema.

Extração e análise dos dados

Para cada estudo incluído, foram extraídos autor, periódico, ano de publicação, região do estudo, objetivo e resultados principais. Todos os dados coletados das publicações incluídas foram descritos no texto e armazenados no Microsoft Excel, versão 2013. Os resultados foram organizados e resumidos na forma tabelas e figuras.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Evolução epidêmica e molecular do SARS-CoV-2

Os coronavírus, descobertos pela primeira vez na década de 1960, são encontrados em aves e mamíferos, especialmente em morcegos, gatos, camelos e ratos¹⁷. O agente causador do COVID-19 (SARS-CoV-2) pertence ao gênero β -Coronavirus, família *Coronaviridae* e ordem *Nidovirales*. Outros coronavírus humano semelhantes foram responsável pela SARS em 2002 e 2003^{18,19}.

Entre novembro e dezembro de 2019, foram identificados casos de pneumonia grave com etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei na China. Os principais sintomas clínicos foram: tosse seca, dispneia, febre e infiltrados pulmonares bilaterais. Inicialmente, os indivíduos haviam tido contato com o Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Wuhan, que comercializa peixes e uma variedade de animais vivos, como: aves, morcegos, marmotas e cobras²⁰.

Apesar da investigação epidemiológica inicial sugerir que a maioria dos casos suspeitos estava associada à exposição em um mercado local de frutos do mar em Wuhan, um consenso final sobre a etiologia do vírus ainda não foi definido, já que o primeiro caso não tinha nenhuma conexão com o mercado²¹. Alguns meses antes da COVID-19 ser oficialmente relatada, foram descritas duas cepas diferentes de SARS-CoV-2²², e por isso investigações epidemiológicas e etiológicas estão sendo conduzidas pelas autoridades de saúde chinesas²³.

Análises comparativas (filogenéticas) classificaram o SARS-CoV-2 no gênero β -Coronavirus, que incluem coronavírus humanos, de morcegos e de outros animais selvagens. Este novo coronavírus tem 74% a 99% de identidade com o vírus coronavírus do pangolim (*Manis javanica*) e morcego-ferradura (*Rhinolophus sinicus*) (Bat-CoVRaTG13), respectivamente²⁴⁻²⁶. Baseado no sequenciamento do genoma do vírus resultados e análises evolutivas, foi sugerido que o SARS-CoV-2 é um coronavírus modificado de origem de morcego²⁷, que chegou aos seres humanos como resultado da transmissão zoonótica²⁸.

O pangolim é considerado um dos possíveis hospedeiros intermediários entre o morcego e o ser humano, porque o domínio de ligação ao receptor

(RBD) do pangolin-CoV possui apenas uma diferença de um aminoácido com o do SARS-CoV-2²⁹. O animal também apresenta sintomas clínicos semelhantes ao humano e anticorpos circulantes no sangue que reagem com proteínas S do vírus^{26,30}.

Outros animais como cobras, marmotas e tartarugas também estão sendo investigadas como potenciais hospedeiros intermediários, no entanto, mais estudos são necessários para confirmar os hospedeiros intermediários dos coronavírus e futuramente controlar a transmissão zoonótica evitando o surto de tais infecções virais³¹.

Epidemiologia

Cronologicamente, o primeiro caso foi relatado em dezembro de 2019³². Em 2 de janeiro de 2020, 41 pacientes hospitalizados foram diagnosticados laboratorialmente com a COVID-19 e menos da metade desses pacientes apresentava doenças subjacentes, tais como: diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares²¹.

Em 22 de janeiro de 2020 a Comissão Nacional de Saúde da China informou os detalhes das 17 primeiras mortes por COVID-19 e três dias depois, 25 de janeiro de 2020, a China já apresentava um total de 1975 casos confirmados com 56 mortes³³. Na data de 30 de janeiro de 2020 já eram 7734 casos confirmados na China e outros 90 casos confirmados em vários países como: Taiwan, Tailândia, Vietnã, Malásia, Nepal, Sri Lanka, Camboja, Japão, Cingapura e República da Coreia, Emirados Árabes Unidos, Estados Unidos, Filipinas, Índia, Austrália, Canadá, Finlândia, França e Alemanha³⁴.

Nos Estados Unidos, o primeiro caso de COVID-19 foi relatado em 30 de janeiro de 2020, hoje, o país ocupa o primeiro lugar em número de infecções por SARS-CoV-2³⁵.

Até o momento da preparação deste estudo, a OMS registrou 50.810.763 casos confirmados, incluindo 1.263.844 casos de morte no mundo. No Brasil, o primeiro caso foi registrado em 25 de fevereiro de 2020 e após um mês, eram 232 casos, dois meses depois 3.503 casos, três meses 15.813, e a quase dez meses após a confirmação do primeiro caso, são 5.675.032 casos confirmados³⁶.

Os sintomas graves do COVID-19 têm relação direta com o aumento das taxas de mortalidade. Até o momento foram 162.628 casos de morte confirmada por COVID-19 no Brasil³⁷. A detecção e confirmação apenas dos indivíduos que apresentam sintomas também vem influenciando as taxas de mortalidade da doença³⁸.

Estrutura e características genômicas

Os coronavírus são divididos em quatro gêneros, incluindo α - / β - / γ - / δ -CoV. Os vírus pertencentes aos gêneros α - e β -CoV são capazes de infectar mamíferos, enquanto que γ e δ -CoV tendem a infectar as aves. Seis CoVs foram identificados como vírus suscetíveis a humanos, entre os quais quatro foram

considerados de baixo risco patogênico por levarem a sintomas respiratórios leves, semelhantes a um resfriado comum, sendo dois do gênero alfa (HCoV-229E e HCoV-NL63); e dois do gênero beta (HCoV-HKU1 e HCoV-OC43). Os outros, pertencem à família β -CoV (SARS-CoV e MERS-CoV) e foram considerados de alto risco patogênico por serem mais graves, com infecções potencialmente fatais do trato respiratório³⁹.

O vírus SARS-CoV-2 também pertence ao β -coronavírus, que são vírus envelopados com um diâmetro de 60-140 nm¹⁸. Apresentam um genoma de RNA de sentido positivo de cadeia única, relativamente grande, de 29,9 kb de tamanho e sequências terminais 5' e 3', com um total de seis a dez genes entre elas⁴⁰.

Dois terços do RNA viral dos β -Coronavírus que estão localizados principalmente na primeira ORF (ORF1a/b), levam a tradução de duas grandes poliproteínas, a pp1a e pp1ab. Essas poliproteínas são proteoliticamente clivadas em 16 proteínas não estruturais (nsp1-nsp16), que compõem o complexo viral replicase-transcriptase, incluindo protease do tipo papaina (PLpro), protease do tipo 3C (3CLpro), RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), helicase (Hel) e exonuclease (ExoN)⁴¹. Os ORFs restantes codificam proteínas acessórias e estruturais. O genoma viral codifica quatro proteínas estruturais essenciais, incluindo, glicoproteínas de espícula (S), proteínas do envelope (E), de membrana ou matriz (M) e proteínas do nucleocapsídeo fosforiladas (N). Além destas, há várias proteínas acessórias que não estão envolvidos na replicação viral, mas interferem na resposta imune inata do hospedeiro ou têm função desconhecida ou pouco compreendida⁴⁰.

A maioria das proteínas codificadas pelo genoma de SARS-CoV-2 é semelhante às SARS-CoVs, mas já existem certas diferenças que provavelmente desempenham um papel importante na capacidade infecciosa e no mecanismo de diferenciação do SARS-CoV-2, como a mutação no nsp2 e nsp3⁴².

Diferentes mutações de SARS-CoV-2 também foram descritas em pacientes infectados na China, embora menos diversificadas do que as mutações encontradas na influenza aviária H7N9⁴³. Um trabalho realizado com 103 genomas de SARS-CoV-2 na China, propôs uma classificação evolutiva das cepas virais, sendo 30% dos indivíduos classificados como tipo S (ancestral) e 70% tipo L (evolução do tipo S)²⁵. O tipo L foi considerado pelos pesquisadores evolutivamente mais agressivo e contagioso que o tipo S. Ambos podem ser claramente definidos por apenas dois SNPs fortemente vinculados nas posições 8.782 (orf1ab:T8517C, sinônimo) para o tipo S e 28.144 (ORF8: C251T, S84L) para o tipo L, no entanto, ainda não está claro se o tipo L evoluiu do tipo S em humanos ou nos hospedeiros intermediários²⁵.

A natureza instável dos vírus RNA e as constantes pressões seletivas de evolução, evidenciam a importância da vigilância contínua de SARS-CoV-2 de humanos ou animais para o controle da doença²³.

Transmissão e replicação viral

O principal modo de transmissão do SARS-CoV-2 entre humanos é através de gotículas respiratórias (partículas > 5–10 μ m) ou núcleo de gotícula (partículas < 5 μ m) e pode acontecer quando a pessoa não infectada está em um raio de 1 metro de uma pessoa infectada⁴⁴. A transmissão pode acontecer por indivíduos assintomáticos, mas no caso de sintomáticos é observado um aumento da carga viral⁴⁵.

Após contato com o indivíduo, os vírions de SARS-CoV-2 migram pelas mucosas da nasofaringe e laringe até os pulmões e, finalmente, para o sangue. A ligação de um receptor exposto pelas células hospedeiras é o primeiro passo da infecção viral seguida pela fusão com a membrana celular. O SARS-CoV-2 e o SARS-CoV com a ajuda da proteína viral S se ligam a um receptor celular chamado enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) encontrada nas células respiratórias nos pulmões, e outros órgãos, bem como coração, rins e trato gastrointestinal⁴⁶.

Embora a ECA-2 seja sequestrada por alguns coronavírus, seu principal papel fisiológico está na conversão da angiotensina-1, um hormônio peptídico que controla a vasoconstrição e a pressão sanguínea. A clivagem da proteína S do SARS-CoV é facilitada pela cathepsina L nos endossomos, indicando um mecanismo de endocitose mediada por receptor. Após entrar na célula do corpo hospedeiro, um RNA positivo de fita simples é liberado pelo genoma viral que é traduzido em poliproteínas virais, utilizando a maquinaria de tradução de proteínas da célula hospedeira. Estas poliproteínas são ainda cortadas em proteínas efetoras pelas proteinases virais 3CLpro e PLpro, o que resulta na supressão imunológica¹⁹.

A resposta inflamatória da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é causada principalmente pela liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias conhecidas como “tempestade de citocinas”⁴⁷. A infecção por SARS-CoV-2 promove a “tempestade de citocinas” que pode desencadear sepse viral e lesão pulmonar induzida por inflamação, levando à complicações como pneumonite, insuficiência respiratória, SDRA, choque, falência de órgãos e potencialmente morte³¹.

No geral, a compreensão do mecanismo imunopatológico da infecção por SARS-CoV-2 tem grande potencial para desenvolver estratégias terapêuticas para conter a pandemia.

Características clínicas e patogênese

As características clínicas do SARS-CoV-2 são variadas e as manifestações comuns incluem febre, tosse, fadiga, produção de escarro, falta de ar, dor de garganta e dor de cabeça⁴⁸.

Entre os achados patológicos para COVID-19 observa-se um maior número de leucócitos. As análises histopatológicas têm revelado o tecido pulmonar com danos alveolares graves que indicam síndrome do desconforto respiratório agudo, acentuado infiltrado inflamatório mononuclear intersticial nos

pulmões e aumento dos níveis de citocinas e quimiocinas, que vem sendo chamado de “tempestade por citocinas” (IL1- β , IL1RA, IL2, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2 básico, GCSF, GM-CSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α e VEGFA)²¹.

Outros achados laboratoriais também podem ser observados, tais quais: alta sedimentação de eritrócitos, aumento de dímero D, leucocitose, linfopenia, microcitose, plaquetopenia, e aumento de alguns marcadores bioquímicos como bilirrubina e creatinina⁴⁹. Certamente existem outros fatores que precisarão ser melhor investigados e que afetam a infectividade e a patogênese da SARS-CoV-2².

O Ministério da Saúde liberou um Boletim Epidemiológico com as seguintes orientações⁵⁰:

No caso de suspeita de doença pelo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2), considerar se o indivíduo com febre e pelo menos um dos sinais/sintomas respiratórios, com histórico de viagem para país com transmissão sustentada, área com transmissão local, pessoa que manteve contato domiciliar ou histórico de contato com caso suspeito/confirmado para SARS-CoV-2 nos últimos 14 dias; e no caso da doença confirmada pelo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2) considerar se o resultado laboratorial positivo para Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em Tempo Real (RT-PCR), e clínico que apresente febre ou pelo menos um dos sinais ou sintomas respiratórios.

Diagnóstico e tratamento

Atualmente o exame que apresenta maior sensibilidade e especificidade para detecção precoce de SARS-CoV-2 é a Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em Tempo Real (RT-PCR). A amostra utilizada, geralmente, é um swab de nasofaringe ou orofaringe e amostras de escarro ou lavado brônquico coletados a partir do terceiro dia de contato com o vírus⁸. Como já mencionado, alguns achados laboratoriais podem auxiliar na identificação de COVID-19, como a proteína C reativa (PCR) elevada e taxa de sedimentação de eritrócitos alto, lactato desidrogenase aumentado, creatinina e tempo prolongado de protrombina⁵¹.

Exames sorológicos realizados com amostra de sangue total e plasma podem ser usados como triagem de pacientes com suspeita de infecção por SARS-CoV-2, ou mesmo diagnóstico rápido da COVID-19. De acordo com o progresso da infecção, calculado desde o início dos sintomas, a doença foi dividida em estágio inicial (1-7 dias após o início dos sintomas), estágio intermediário (8-14 dias) e estágio tardio (mais de 15 dias), a taxa de IgM positivo aumenta no estágio inicial, a taxa de IgG positivo nos pacientes confirmados é baixo no início, aumentando a partir do estágio intermediário ao tardio, respectivamente⁵².

A combinação do resultado de IgM e IgG, ou seja, pacientes com IgM ou IgG positivo, aumentaria significativamente a sensibilidade do teste, especialmente no estágio intermediário⁵². Entre as metodologias usadas, destaca-se a detecção por imunocromatografia de fluxo lateral de IgM e IgG e ensaios imunoenzimáticos que detectam IgA e IgG. A imunistoquímica pode ser utilizada para detecção de

anticorpos em tecido pulmonar¹⁸.

Testes rápidos para COVID-19 permitem a leitura dos resultados, em média, em 15 minutos. Os dados devem ser interpretados por um profissional da saúde, com auxílio de informações clínicas do paciente e de outros exames. Os kits estão divididos em dois grupos: os que usam amostra de sangue e detectam anticorpos (IgM e IgG) e os que usam amostras das vias respiratórias dos pacientes, nasofaringe (nariz) e orofaringe (garganta) e detectam o antígeno viral^{50,53-55}.

A tomografia computadorizada apresentou relevância no diagnóstico por imagem da COVID-19 e, portanto, pode ser útil como um método padrão para o diagnóstico e acompanhamento clínico das alterações morfofuncionais⁵⁶.

Atualmente, não há evidências suficientes de que qualquer medicamento antiviral existente possa tratar eficientemente pneumonia por COVID-19. No entanto, existem vários ensaios clínicos sobre possíveis terapias antivirais⁵⁷⁻⁶⁰. A maioria desses medicamentos foi originalmente projetada para outros patógenos e foi prontamente reaproveitada para os estudos atuais do COVID-19. Ao mesmo tempo, vários ensaios foram iniciados para testar as vacinas e anticorpos específicos direcionados especificamente à SARS-CoV-2⁵⁷.

Alguns medicamentos podem, no entanto, ser eficazes no tratamento dos sintomas, como os inibidores de RNA-dependente RNA polimerase, como o remdesivir (GS-5734), pró-droga e antiviral de amplo espectro para atividades contra vírus de RNA e cuja estrutura se assemelha à adenosina^{57,58}. Outras medicações em investigação incluem o favipiravir, que funciona como um inibidor da RNA polimerase (59) e ivermectina que inibe a protease viral⁶⁰.

A terapia com anticorpos também pode ser usada para tratar pacientes que já estão manifestando sintomas de gravidade variável. No entanto, a terapia passiva de anticorpos é mais eficaz quando administrado profilaticamente ou usado logo após o início dos sintomas. O plasma humano de pacientes recuperados com COVID-19 é projetado para ser uma terapia segura e potencialmente eficaz para tratamento e profilaxia pós-exposição, mas os riscos de hipersensibilidade precisam ser melhores elucidados⁶¹.

Medidas profiláticas

A nível social, com a transmissão em andamento, faz-se necessário evitar áreas superlotadas e viagens não essenciais, além de adotar medidas eficazes recomendadas pela OMS, a exemplo, tossir ou espirrar na manga/tecido ao invés das mãos e fazer a higiene da mesma com sabão ou álcool em gel, assim como evitar tocar o rosto⁶².

A Lei Federal Nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, dispõe sobre isolamento⁶³:

Separação de pessoas doentes ou contaminadas; e quarentena: restrição de atividades ou separação de pessoas suspeitas de contaminação das pessoas que não estejam doentes, de maneira a evitar a contaminação ou a propagação do SARS-CoV-2.

A OMS anunciou que uma vacina para SARS-CoV-2 deve estar disponível em pelo menos 18 meses, mas esse feito exigirá financiamento e interesse público, mesmo que a ameaça viral diminua⁶⁴. Vale ressaltar que cada uma dessas vacinas exige etapas adicionais de fabricação e testes formais de toxicologia antes de poder iniciar o desenvolvimento clínico, primeiro com os ensaios de fase I de segurança e imunogenicidade e, posteriormente, as fases II e III para segurança e eficácia⁶⁵.

O Ministério da Saúde lançou até o momento, 36 Boletins Epidemiológicos como instrumento de vigilância para divulgar informações relevantes, que contribuam para orientações em Saúde Pública no país, como prevenção da doença e práticas de isolamento social^{50,66}.

Em decorrência da disseminação do vírus SARS-Cov-2 em todo o mundo, e seguindo ações adotadas em outros países que tiveram sucesso no controle da pandemia, diversos estados e municípios brasileiros adotaram medidas de distanciamento social com o objetivo de diminuir o contato entre as pessoas e, consequentemente, controlar a velocidade da transmissão do vírus. Dentre estas medidas estão: o cancelamento de eventos públicos, fechamento de escolas e empresas e recomendações para que as pessoas permaneçam em suas casas⁶⁷.

Histórico passado e reemergência da COVID-19

Grandes pandemias como a de influenza, deixaram os seguintes ensinamentos que podem ser resumidos em quatro ações aplicadas a qualquer tipo de pandemia: vigilância, proteção, resposta e comunicação pública. A vigilância, permitiu o planejamento e a implementação de intervenções, como exemplo as vacinas à partir do conhecimento de quais cepas do vírus que estavam circulando. A proteção, é função essencial da governança, que precisa assumir o papel de proteger as populações contra a morbimortalidade relacionada a doença. A ação de resposta que exige esforços de proteção da governança e respostas oportunas e apropriadas ao impacto da doença infecciosa. Ademais, a ação de comunicação pública, que é uma função essencial no controle da doença infecciosa e que fornece informações essenciais para garantir a percepção apropriada do risco de contágio entre o público⁶⁸.

Quadro 1 apresenta um comparativo entre pandemias e epidemias passadas com a atual COVID-19.

É possível perceber que todos os agentes

patogênicos descritos no quadro, são vírus e que a principal via de transmissão entre todas essas doenças é a via respiratória, já que é a via mais fácil de excreção dos vírions durante a fase aguda das doenças¹. Patógenos como os vírus, precisam ser capazes de disseminar de um hospedeiro a outro para sobreviver.

Quadro 1. Comparação entre pandemias e epidemias passadas.

Doença	Ano de Início	Vírus	Classificação epidemiológica	Principal via de transmissão	Contenção
Gripe Espanhola	1918	H1N1	Pandemia	Respiratória	Higienização pessoal, evitar aglomerações ⁶⁹ .
Síndrome Respiratória Aguda Grave	2003	SARS	Epidemia	Respiratória	Higienização pessoal, quarentena, proibição de criação, venda, transporte, abate e processamento de pequenos mamíferos selvagens ⁷⁰ .
Gripe suína	2009	H1N1 ou Influenza A	Pandemia	Respiratória	Evitar aglomerações, uso de máscaras, higienização das mãos, evitar contato pessoal, indivíduos que sejam casos suspeitos ou confirmados devem ficar em repouso ⁷¹ .
Síndrome Respiratória do Oriente Médio	2012	MERS-CoV	Endemia	Respiratório	Higienização pessoal, isolamento ou quarentena de pessoas confirmadas ⁷² .
COVID-19	2020	SARS-CoV2	Pandemia	Respiratória	Evitar aglomerações, uso de máscaras, higienização das mãos, evitar contato pessoal, indivíduos que sejam casos suspeitos ou confirmados devem ficar em isolamento social ⁵ .

Por isso, as propriedades dos vírus, o local de multiplicação viral e a quantidade de partículas virais em um determinado compartilhamento, como por exemplo secreção e gotículas respiratórias, influenciam o seu modo de transmissão. As adaptações específicas que permitem que o vírus alcance seus locais de entrada ou o local da multiplicação inicial, também precisam ser consideradas para entender a capacidade de disseminação desses patógenos⁷³.

As principais medidas de contenção para epidemias e pandemias ocasionada por vírus respiratórios, basearam-se em evitar aglomerações, através do isolamento dos infectados e a quarentena das pessoas expostas, associadas a medidas profiláticas de higienização e cuidado pessoal⁵. Estas ações, são exemplos que precisam ser levados para as próximas crises epidemiológicas ou pandemias.

A alta estabilidade física no ambiente e a fácil mutação do SARS-CoV, já haviam sido descritas anteriormente^{74,75}. Dentre os maiores problemas ocasionados pelos coronavírus, está a facilidade em sofrer recombinação genética⁷⁶ e originar novos genótipos e, consequentemente, novos surtos⁷⁷. Além

disso, o consumo de animais exóticos na China, como o morcego ferradura e o pangolim, é um risco para novas epidemias ou mesmo pandemias como a COVID-19, pois estes são conhecidos como reservatórios desses vírus⁷⁸⁻⁸⁰.

A existência de um hospedeiro animal intermediário de SARS-CoV-2 entre um provável reservatório de morcego e humanos ainda está sob investigação. A descoberta de um vírus intimamente relacionado ao recém-surgido coronavírus em um conjunto de amostras de pangolins, ilustra que a amostragem com outros mamíferos manipulados ou consumidos por humanos poderiam revelar vírus ainda mais relacionados ao atual SARS-Cov-2⁸¹.

A possibilidade de ressurgimento da MERS, SARS, COVID-19 e de outros novos vírus dessa família, em animais silvestres ou mesmo em laboratórios, não devem ser descartadas^{70,72,77,82} já que a ausência de imunidade protetora na população em geral e a falta de antivirais ou vacinas eficazes contra os vírus dessa família, favoreceram sua disseminação^{83,84}.

Cabe ressaltar, que os estudos realizados para o desenvolvimento de uma vacina contra o SARS-Cov, serviram de base para o desenvolvimento das vacinas atuais de SARS-Cov 2 que ainda estão em fases de teste clínico mesmo com esses resultados e conhecimento prévio sobre a família dos coronavírus e a atual pandemia surpreendeu a comunidade científica⁸⁵.

Para entender por que os vírus e outros agentes infecciosos podem emergir ou reemergir, deve-se analisar a interação entre o ambiente natural e o humano. O ambiente natural inclui um número enorme de espécies diferentes sendo, portanto, uma fonte inesgotável de novos agentes infecciosos. Eles podem “saltar” para o ambiente humano, que inclui os animais domésticos, por numerosos fatores naturais e ou criados pelo homem. Infelizmente, desde os primórdios da humanidade, está sujeita a introdução de doenças infecciosas⁸².

A OMS lançou o manifesto: “*WHO manifesto for a healthy recovery from COVID-19: Prescriptions and Actionables for a Healthy and Green Recovery*”⁸⁶, e chama a atenção sobre a importância de manter os compromissos com o desenvolvimento sustentável. O manifesto pede que as decisões para uma recuperação saudável e verde sigam as seguintes prescrições⁸⁷:

Proteger e preservar a natureza como fonte da saúde humana, investir em serviços essenciais: água e saneamento e energia limpa em estabelecimentos de saúde, garantir uma rápida transição energética para alternativas saudáveis, promover alimentações saudáveis e sustentáveis, construir cidades saudáveis e vivas e eliminar o financiamento da poluição com dinheiro público.

As modalidades de convívio social e trabalho também foram afetados drasticamente pela atual pandemia COVID-19, principalmente no que se refere aos aspectos econômicos, em especial no Brasil⁸⁸. Dados recentes mostram que está havendo um aumento significativo no desemprego⁸⁹. Outro campo afetado com o isolamento social é o da saúde, havendo

escassez de recursos hospitalares (aparelhagens e materiais) e sobrecarga dos sistemas públicos e privados, resultando em aumento de carga horária dos profissionais da saúde - gerando estresse - uma das principais consequências do isolamento social⁹⁰⁻⁹². Outra variável importante relacionada à saúde e ao bem-estar das pessoas é a prática de atividades físicas, com o contexto do isolamento social, realizar exercícios físicos tornou-se um desafio⁹³.

Em um contexto de incertezas relacionado à propagação e duração da pandemia de COVID-19, evidencia-se uma desorganização do sistema de saúde e, consequentemente, as cadeias de suprimentos no que se refere aos medicamentos e materiais utilizados para a assistência e cuidados aos usuários acometidos^{94,95}. Uma crise relacionada à provisão de materiais essenciais e de qualidade para a prevenção e o enfrentamento da doença, tais como testes diagnósticos e EPI (Equipamento de Proteção Individual), impactando diretamente a segurança do cuidado e do trabalho em saúde⁹⁶.

O descontrole financeiro durante a quarentena é uma consequência socioeconômica, como um fator de risco para os sintomas de distúrbios psicológicos que podem durar vários meses após a quarentena. Ainda que, já estejam em curso medidas de apoio do governo, em alguns casos, a quantia que é recebida torna-se insuficiente ou chega tarde demais, levando as pessoas a ficarem dependentes de suas famílias, o que tende a gerar conflitos^{88,97,98}. Com a pandemia, o Home Office passou a ser adotado por grande parte das organizações, a palavra de ordem nesse cenário foi a adaptação. As empresas, da área comercial e serviços, tomaram iniciativas rápidas e conseguiram adaptar seus processos e continuar a prestar seus serviços e comercializar seus produtos, por meio da implantação do e-commerce, sistema delivery, pedidos por aplicativos, dentre outros⁹⁹.

A internacionalização e a velocidade de deslocamento das pessoas, como se viu nas pandemias passadas e no que se observou desta, indicam que elas favorecem a transmissão de doenças além-fronteiras. Um país ou um bloco de países não vivem mais isoladamente, não há que se pensar em saúde de forma local, mas global¹⁰⁰. Sempre haverá a necessidade de organização para enfrentamento dessas infecções no futuro. O controle da infecção contra a SARS e da atual COVID-19, continua sendo o principal meio de prevenir a transmissão de pessoa a pessoa em epidemias futuras^{77,101}.

Perspectivas futuras e desafios

Existe a necessidade de mais estudos que combinem dados genômicos, epidemiológicos e registros dos sintomas clínicos da COVID-19 por SARS-CoV-2²⁵, para compreender melhor o possível papel deste vírus em pandemias futuras, que não seja necessariamente causada por ele mas por membros da família dos coronavírus. Mesmo assim, é notório os esforços da comunidade científica que em um curto

espaço de tempo (2019-2020) chegou a publicar mais de 60 mil trabalhos disponíveis online sobre o SARS-CoV-2 e a COVID-19¹⁰².

Infelizmente, ainda há poucas ferramentas disponíveis para testar funcionalmente esses vírus quanto à sua capacidade transmissibilidade, o que dificultou os esforços para prever o próximo uma próxima onda de infecção ou novo surto viral zoonótico¹⁰³.

A partir do que já foi levantado nesta revisão, percebe-se que entre os desafios futuros que devem ser resolvidos pela comunidade científica, está a descrição mais detalhada dos processos moleculares e imunológicos que envolvem a infecção por SARS-CoV-2, desenvolvimento de antivirais eficientes, imunoterapia para casos graves da síndrome respiratória e tempestades de citocinas, vacina eficaz com memória imunológica a longo prazo e mudança de hábitos no consumo de animais silvestres que servem como reservatórios intermediários para vírus por coronavírus.

4. CONCLUSÃO

O SARS-CoV-2 é um patógeno emergente, sem nenhum medicamento eficaz disponível para tratamento até o momento. A infecção por SARS-CoV-2 possui disseminação rápida e pode resultar na morte de uma parcela dos indivíduos infectados⁷. O rápido aumento dos infectados, em um curto período de tempo, pode resultar no colapso do sistema de saúde e, portanto, a taxa de mortalidade pode ser elevada. Medidas preventivas já provaram ser eficazes e devem continuar sendo implementadas para controlar sua propagação¹⁵. Atualmente o desenvolvimento de vacinas e antivirais se tornaram uma prioridade para vários países que sofrem com os efeitos da pandemia¹². Contudo, ainda é preciso investigar melhor a patogenia da COVID-19, o hospedeiro intermediário e o mecanismo molecular de disseminação do SARS-CoV-2 entre espécies zoonóticas⁸⁰. A legislação deve ser empregada para proibir o comércio de animais selvagens, o (s) hospedeiro (s) intermediário (s) potencial (is) de vários vírus, para prevenção de surtos deste e de outros novos vírus no futuro¹⁰⁴.

Proteger a natureza como fonte de saúde humana, investir em serviços básicos como água, saneamento e energia limpa, garantir mudanças para alternativas saudáveis, como a alimentação e produtos sustentáveis desde sua produção até o consumo, são lições a serem aprendidas para podermos discutir crises epidemiológicas ou pandemias subsequentes⁸⁷.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Sia SF, Yan L-M, Chin AW, Fung K, Poon LL, Nicholls JM, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 virus in golden Syrian hamsters. *Nat Res Rev* [Internet]. 2020;1-16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>
- [2] Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020; 7(1):11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32169119>
- [3] Ghebreyesus TA. Discurso de abertura do Diretor-Geral da OMS sobre COVID-19. *World Heal Organ* [Internet]. 2020; 1-5. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- [4] Lana RM, Coelho FC, Gomes MF da C, Cruz OG, Bastos LS, Villela DAM, et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cad Saude Publica*. 2020; 36(3):1-5.
- [5] Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2020;12(1):1-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>
- [6] Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis*. 2020; 94:44-8.
- [7] 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* [Internet]. 2020; 395(10229):1054-62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- [8] WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. *World Heal Organ*. 2020; 2019(January):1-7.
- [9] Ministério da Saúde B. Ministério da Saúde publica guia com evidências científicas sobre diagnóstico e tratamento para coronavírus. 2020; (7). Available from: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46677-ministerio-da-saude-publica-guia-com-evidencias-cientificas-sobre-diagnostico-e-tratamento>
- [10] ANVISA. Lista dos Ensaios Clínicos com medicamentos para prevenção ou tratamento da COVID-19 autorizados pela Anvisa. 2020;
- [11] WHO. Esboço do panorama das vacinas candidatas COVID-19. *World Heal Organ*. 2020; 10-1.
- [12] ANVISA. Covid-19: Fique por dentro do mapa das vacinas em teste no Brasil. 2020; 3-6.
- [13] Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020; 92(6):568-76.
- [14] Rodrigues J. Narrativas políticas, produção de vulnerabilidades e convulsão social no Brasil e no mundo, no contexto do Novo Coronavírus. *Pap do NAEA - Dossiê Crise e Pandemia*. 2019; 29:1-31.
- [15] Canabarro A, Tenório E, Martins R, Martins L, Brito S, Chaves R. Data-driven study of the COVID-19 pandemic via age-structured modelling and prediction of the health system failure in Brazil amid diverse intervention strategies. *PLoS One*. 2020; 15(7 July):1-8.
- [16] Ferraz LMR. Saúde e política na crise da Covid-19: apontamentos sobre a pandemia na imprensa brasileira. *Rev Eletrônica Comun Informação e Inovação em Saúde*. 2020; 14(2):273-8.
- [17] Jaimes JA, André NM, Chappie JS, Millet JK, Whittaker GR. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive

- Activation Loop. *J Mol Biol.* 2020; 432(10):3309–25.
- [18] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727–33.
- [19] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet [Internet].* 2020; 395:1–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- [20] Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92(4):401–2.
- [21] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395:497–506.
- [22] Xiong C, Jiang L, Chen Y, Jiang Q. Evolution and variation of 2019-novel coronavirus. *bioRxiv.* 2020;
- [23] Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020 Mar;12(4).
- [24] Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):760–2.
- [25] Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev.* 2020 Mar;
- [26] Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature.* 2020 May;
- [27] Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature [Internet].* 2020;(January). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- [28] Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ De, Gulyaeva AA, Haagmans BL, et al. The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *Biorxiv (Cold Spring Harb Lab [Internet].* 2020; 1–15. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1.full>
- [29] Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020 Feb;
- [30] Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* 2020 Apr; 30(7):1346-1351.e2.
- [31] Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020 Feb;
- [32] Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 18(3):123.
- [33] Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends.* 2020 Mar; 14(1):69–71.
- [34] Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest [Internet].* 2020; 50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>
- [35] Patel A, Jernigan DB. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak — United States, . US Dep Heal Hum Serv Dis Control Prev. 2020; 69(5):140–6.
- [36] WHO. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>
- [37] WHO. Global - Brazil [Internet]. World Health Organization. 2020; p. 1–2. Available from: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>
- [38] Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg [Internet].* 2020; 76(February):71–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>
- [39] Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018; 23(2):130–7.
- [40] Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Aug; 14(8):523–34.
- [41] Snijder EJ, Meer Y Van Der, Zevenhoven-dobbe J, Onderwater JJM, Meulen J Van Der, Koerten HK, et al. Ultrastructure and Origin of Membrane Vesicles Associated with the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Replication Complex. *J Virol [Internet].* 2006; 80(12):5927–40. Available from: <http://jvi.asm.org/>
- [42] Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(6):584–8.
- [43] Wu D, Zou S, Bai T, Li J, Zhao X, Yang L, et al. Poultry farms as a source of avian influenza A (H7N9) virus reassortment and human infection. *Sci Rep.* 2015; 5(1):7630.
- [44] Galbadage T, Peterson BM, Gunasekera RS. Does COVID-19 Spread through Droplets Alone? *Fac Artic Res* 3-15-2020. 2020; 8(408):1–4.
- [45] 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.* 2020; 26.
- [46] Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Elsevier.* 2020; 20:1–17.
- [47] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol [Internet].* 2019;17(3):181–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- [48] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Disease 2019 in China. *new engl J Med Orig.* 2020; 1–13.
- [49] Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 31:4–7.
- [50] BRASIL. Doença pelo Coronavírus 2019 - Atualização das Definições de Casos. *Bol Epidemiológico.* 2020;1–8.
- [51] Wang E al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA [Internet].* 2020; 1–9. Available from: <https://jamanetwork.com/> on
- [52] Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19

- patients. *J Infect.* 2020; 1–5.
- [53] BRASIL. Aprovados primeiros testes rápidos para Covid-19. Agência Nac Vigilância Sanitária [Internet]. 2020;1–2. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/noticias?p_p_id=101_INSTA_NCE_FXrp9qY7FbU&p_p_lifecycle=0&p_p_state=p_op_up&p_p_mode=view&p_r_p_564233524_tag=novo+coronavirus
- [54] BRASIL. Três novos testes de Covid-19 ganham autorização. Agência Nac Vigilância Sanitária [Internet]. 2020; 1. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/noticias?p_p_id=101_INSTA_NCE_FXrp9qY7FbU&p_p_lifecycle=0&p_p_state=p_op_up&p_p_mode=view&p_r_p_564233524_tag=novo+coronavirus
- [55] BRASIL. Covid-19: aprovados seis novos testes. Agência Nac Vigilância Sanitária [Internet]. 2020;2–3. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_state_rcv=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_urlTitle=covid-19-aprovados-seis-novos-testes&_101_groupId=219201&_101_type=content&_101_a
- [56] Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 214(June):1–7.
- [57] Tu Y-F, Chien C-S, Yarmishyn AA, Lin Y-Y, Luo Y-H, Lin Y-T, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020; 21(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32290293>
- [58] Siegel D, Hui HC, Doerffler E, Clarke MO, Chun K, Zhang L, et al. Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. *J Med Chem.* 2017; 60(5):1648–61.
- [59] Yousuke B. Polymerase Activity (%) 100 μ mol / L Favipiravir Favipiravir-RMP Control. 2017; 93(7).
- [60] Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J.* 2012; 443(3):851–6.
- [61] Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest.* 2020; 1–22.
- [62] Li J, Li J (Justin), Xie X, Cai X, Huang J, Tian X, et al. Game consumption and the 2019 novel coronavirus. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020; 20(3):275–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30063-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30063-3)
- [63] BRASIL. Presidência da República. Presidência da República [Internet]. 2020; 1–6. Available from: www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2020/Lei/L13979.htm
- [64] LANCET. Challenges of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20:261.
- [65] Chen W. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Curr Trop Med Reports.* 2020;1–4.
- [66] BRASIL. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL. Ministério da Saúde. 2020;1–67.
- [67] Aquino EML, Silveira IH, Pescarini JM, Aquino R, de Souza-Filho JA. Social distancing measures to control the COVID-19 pandemic: Potential impacts and challenges in Brazil. *Cienc e Saude Coletiva.* 2020; 25:2423–46.
- [68] Reddy S. “Spanish flu”: The Infamous Pandemic of the 20th Century. 2019; (June).
- [69] Souza CMC de. A gripe espanhola em Salvador, 1918: cidade de becos e cortiços. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos.* 2005; 12(1):71–99.
- [70] Zhong N. Management and prevention of SARS in China. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2004; 359(1447):1115–6.
- [71] Camus A. Influenza A (H1N1): histórico, estado atual no Brasil e no mundo, perspectivas. *Rev Med Minas Gerais.* 2009; 19(2):132–9.
- [72] Perlman S. The Middle East Respiratory Syndrome — How Worried Should We Be? *Perspective.* 2013;4(4):1–4.
- [73] Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* (80-). 2020; (January).
- [74] Yao H, Song Y, Chen Y, Wu N, Xu J, Sun C, et al. Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. *Cell* [Internet]. 2020; 1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.018>
- [75] Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M, et al. Airborne transmission route of covid-19: Why 2 meters/6 feet of inter-personal distance could not be enough. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(8).
- [76] Yi H. 2019 Novel Coronavirus Is Undergoing Active Recombination. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15):884–7.
- [77] Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. 2007; 20(4):660–94.
- [78] Hu B, Zeng LP, Yang X Lou, Ge XY, Zhang W, Li B, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.* 2017; 13(11):1–27.
- [79] Liu P, Jiang JZ, Wan XF, Hua Y, Li L, Zhou J, et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *PLoS Pathog* [Internet]. 2020; 16(5):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1008421>
- [80] Woo PCY, Lau SKP, Yuen KY. Infectious diseases emerging from Chinese wet-markets: Zoonotic origins of severe respiratory viral infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2006; 19(5):401–7.
- [81] Elbe S, Buckland-merrett G. Data , disease and diplomacy: GISAID ’ s innovative contribution to global health. 2017;(February 2016): 33–46.
- [82] El Amri H, Boukharta M, Zakhm F, Ennaji MM. Emergence and reemergence of viral zoonotic diseases: Concepts and factors of emerging and reemerging globalization of health threats [Internet]. *Emerging and Reemerging Viral Pathogens: Volume 1: Fundamental and Basic Virology Aspects of Human, Animal and Plant Pathogens.* Elsevier Inc.; 2019; 619–634 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-819400-3.00027-2>
- [83] Stadlbauer D, Amanat F, Chromikova V, Jiang K, Strohmeier S, Arunkumar GA, et al. SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay, Antigen Production, and Test Setup. *Curr Protoc Microbiol.* 2020; 57(1):1–15.
- [84] Quintella C, Quintella CM, Mata AMT da, Ghesti GF, Mata PM de ALT da. Vacinas para Coronavírus

- (COVID-19; SARS-COV-2): mapeamento preliminar de artigos, patentes, testes clínicos e mercado. *Cad Prospecção* [Internet]. 2020; 13(1):3. Available from: <https://portalseer.ufba.br/index.php/nit/article/view/35871>
- [85] Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME. COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020; 20(6):347–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0323-4>
- [86] WHO. WHO manifesto for a healthy recovery from COVID-19: Prescriptions and Actionables for a Healthy and Green Recovery. World Heal Organ [Internet]. 2020; Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/climate-change/who-manifesto-for-a-healthy-and-green-post-covid-recovery.pdf>
- [87] Buss PM, Alcázar S, Galvão LA. Pandemia pela Covid-19 e multilateralismo: Reflexões a meio do caminho. *Estud Avancados*. 2020; 34(99):45–64.
- [88] Bezerra ACVCEM da SFRGSJAM da S. Factors associated with people's behavior in social isolation during the COVID-19 pandemic. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2020; 25:2411–22.
- [89] Costa S da S. The pandemic and the labor market in Brazil. *BRAZILIAN J PUBLIC Adm*. 2020; 54(4):969–78.
- [90] Bavel JJ Van, Baicker K, Boggio PS, Capraro V, Cichocka A, Cikara M, et al. COVID-19 pandemic response. *Nat Hum Behav* [Internet]. 2020; 4(May). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41562-020-0884-z>
- [91] Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. Rapid Review The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* [Internet]. 2020; 395(10227):912–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- [92] Reeth O Van, Weibel L, Spiegel K, Leproult R, Dugovic C, Maccari S. Interactions between stress and sleep: from basic research to clinical situations. *Physiol SLEEP*. 2000; 4(2):201–19.
- [93] Junior LCL. ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL E EXERCÍCIOS FÍSICOS EM MEIO À PANDEMIA DA COVID-19 Luiz. *Bol Conjunt*. 2020; 3.
- [94] WHO. Coronavirus disease (COVID- 19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update Section navigation. World Heal Organ. 2020; 1–7.
- [95] Faria SM da C. Brazilian Journal of health Review Brazilian Journal of health Review. *Brazilian J Heal Rev Síndrome*. 2019; 2:2205.
- [96] Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(21):2049–55.
- [97] Lin C. Survey of Stress Reactions Among Health Care Workers Involved With the SARS Outbreak. *Psychiatr Serv*. 2004; 55(9):5–7.
- [98] Liu X, Kakade M, Fuller CJ, Fan B, Fang Y, Kong J. Depression after exposure to stressful events: lessons learned from the severe acute respiratory syndrome epidemic. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2012; 53(1):15–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.02.003>
- [99] Santos E, Pereira J, Cavalcante K, Lima MR. Home Office: Ferramenta para continuidade do trabalho em meio a. 2020; 13. Available from: http://idaam.siteworks.com.br/jspui/bitstream/prefix/1172/1/HOME_OFFICE_-_FERRAMENTA_PARA_CONTINUIDADE_DO_TRABALHO_EM_MEIO_A_PANDEMIA_COVID-19.pdf
- [100] Passos E, Walter MTMT. Pandemias do passado, lições para o futuro e um pouco de legislação. *Cad Informação Jurídica*. 2020; 7(1):9–61.
- [101] Xiao Y, Torok ME. Taking the right measures to control COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020; 20(5):523–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30152-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30152-3)
- [102] PUBMED. National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information [Internet]. 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [103] Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* [Internet]. 2020; 5(4):562–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
- [104] Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(10):1678–85.