

Pré-prova da revista

Revisão: Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI

Sávio Breno Pires Brito, Isaque Oliveira Braga, Carolina Coelho Cunha, Maria Augusta Vasconcelos Palácio e Lukary Takenami



DOI: <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01531>

Recebido: 13 abril 2020

Aceito: 28 abril 2020

Por favor cite esse artigo como: Brito SBP et al. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. Vigil Sanit Debate. 2020, <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01530>

Este é um manuscrito não editado que foi aceito para publicação. A Visa em Debate está fornecendo a versão inicial do manuscrito como um serviço para nossos autores e leitores. O manuscrito passará por revisão, normalização, paginação e edição antes de ser publicado em sua versão final. Ressaltamos que durante o processo de produção podem ser descobertos erros que afetem o conteúdo, porém todas as isenções legais se aplicam à revista.

3 Seção de publicação: REVISÃO

4
5 **Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI**

6
7 **COVID-19 pandemic: the biggest challenge for the 21st**
8 **century**

9
10 **Título corrido:** Revisão narrativa da pandemia da COVID-19

11
12 Sávio Breno Pires Brito, Isaque Oliveira Braga, Carolina Coelho Cunha, Maria Augusta
13 Vasconcelos Palácio, Iukary Takenami

14 Universidade Federal do Vale do São Francisco

15
16
17 **RESUMO**

18 **Introdução:** A pandemia da doença causada pelo novo coronavírus 2019 (COVID-19)
19 tem impactado sobremaneira o cenário mundial, agravando as taxas de morbidade e
20 mortalidade. Diante desse cenário, é urgente a necessidade de capacitar e qualificar
21 profissionais da área de saúde no enfrentamento dessa doença. Portanto, este estudo
22 se propôs a realizar uma revisão narrativa sobre a COVID-19, abordando os aspectos
23 relacionados à origem, à etiologia, às manifestações clínicas, ao diagnóstico e ao
24 tratamento. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada a partir
25 de periódicos científicos indexados na base de dados PubMed/MEDLINE, durante o
26 período de janeiro a abril de 2020. Os seguintes descritores foram utilizados na
27 pesquisa: “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “2019nCoV”. **Resultados:** Os artigos
28 evidenciaram que a origem do SARS-CoV-2, agente causador da COVID-19, é incerta.
29 A rápida propagação do vírus pode estar relacionada à forma de transmissão e
30 capacidade de sobrevivência no ambiente externo. Os pacientes hospitalizados
31 apresentam, em sua maioria, idade acima de 60 anos, presença de imunossupressão e
32 comorbidades como hipertensão e diabetes. O diagnóstico é, basicamente, clínico e/ou
33 associado ao exame molecular. Não há medicamento específico para o tratamento da

34 COVID-19. No entanto, alguns medicamentos parecem promissores e encontram-se em
35 fase de ensaios clínicos. **Conclusões:** Os resultados apresentados podem orientar a
36 prática de profissionais de saúde no contato direto com o cuidado às pessoas com a
37 COVID-19. No entanto, mais estudos são necessários para melhor condução das
38 estratégias de enfrentamento da pandemia.

39 **PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemia; Betacoronavírus.

40

41 **ABSTRACT**

42 **Introduction:** The pandemic of the disease caused by the new coronavirus 2019
43 (COVID-19) has severely impacted on the global scenario, worsening the rates of
44 morbidity and mortality. Given that scenario, there is as urgent need to training and
45 qualify healthcare professionals in coping with this disease. Therefore, this study
46 proposed to carry out a narrative review on COVID-19, as well as aspects related to
47 epidemiology, etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Method:** It is a
48 narrative review of the literature, carried out from scientific research indexed in the
49 PubMed/MEDLINE database, during period of January and April 2020. The following
50 search terms were used for the search, “COVID-19”, “SARS-CoV-2” and “2019nCoV”.

51 **Results:** The articles showed that the origin of SARS-CoV-2, the causative agent of
52 COVID-19, is uncertain. The rapid spread of the virus may be related to the form of
53 transmission and the ability to survive in the external environment. Most hospitalized
54 patients are over 60 years old, have immunosuppression and comorbidities such as
55 hypertension and diabetes. The diagnosis is basically clinical and/or associated with
56 molecular examination. There is no specific drug for the treatment of COVID-19.
57 However, some drugs look promising and are in clinical trials phases. **Conclusions:** The
58 results presented can guide the healthcare professionals’ strategy and practice in direct
59 contact with the care of people with COVID-19. However, further studies are needed to
60 better conduct pandemic coping strategies.

61 **KEYWORDS:** COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemic; Betacoronavirus.

62 **INTRODUÇÃO**

63 A pandemia da doença causada pelo novo coronavírus 2019 (COVID-19) tornou-
64 se um dos grandes desafios do século XXI. Atualmente, acomete mais de 100 países e
65 territórios nos cinco continentes¹. Seus impactos ainda são inestimáveis, mas afetam
66 direta e/ou indiretamente à saúde e à economia da população mundial.

67 A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da
68 síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), do inglês *severe acute respiratory*
69 *syndrome-associated coronavirus 2*. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS),
70 em 31 de dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foram descritos os primeiros casos
71 de pneumonia causada por um agente desconhecido e reportados às autoridades de
72 saúde¹. No dia 7 de janeiro de 2020, Zhu et al.² anunciaram o sequenciamento do
73 genoma viral e no dia 12 de janeiro, a China compartilhou a sequência genética com a
74 OMS e outros países através do banco de dados internacional GISAID (*Global Initiative*
75 *on Sharing All Influenza Data*). Desde então, os casos começaram a se propagar
76 rapidamente pelo mundo, inicialmente pelo continente asiático, havendo relatados na
77 Tailândia, Japão e Coreia do Sul nos dias 13, 15 e 20 de janeiro, respectivamente. Em
78 seguida, o vírus foi importado para outros países e continentes. No dia 23 de janeiro, os
79 primeiros casos da doença nos Estados Unidos da América (EUA) foram registrados³⁻⁶.

80 O coronavírus (CoV), inicialmente isolado em 1937, ficou conhecido em 2002 e
81 2003, por causar uma síndrome respiratória aguda grave no ser humano denominada
82 de SARS. Na época, a epidemia foi responsável por muitos casos de infecções graves
83 no sistema respiratório baixo, acompanhado de febre e, frequentemente, de
84 insuficiência respiratória⁷. No entanto, foi rapidamente controlada e, somente alguns
85 países como China, Canadá e Estados Unidos, foram afetados pelo vírus⁸. O exaustivo
86 trabalho de pesquisadores, profissionais de saúde, entre outros, levou à contenção do
87 “gigante”.

88 Dezoito anos após os primeiros casos do SARS-CoV, este novo CoV, batizado
89 de SARS-CoV-2, é responsável pela rápida propagação e disseminação da doença a
90 nível nacional e internacional. Esta nova cepa é menos letal do que os outros integrantes
91 da família, tais como, SARS-CoV e o vírus causador da Síndrome Respiratória do
92 Oriente Médio (MERS-CoV), que surgiu em 2012 na Arábia Saudita. No entanto, embora
93 as cepas tenham se originado de um ancestral comum, o SARS-CoV-2 apresenta maior
94 potencial de disseminação^{9,10}. A China foi o primeiro país a reportar a doença e, até o
95 dia 21 de abril de 2020, 213 países, territórios ou áreas relataram casos da COVID-19,
96 correspondendo a um total de 2.397.216 casos confirmados¹¹. No Brasil, o registro do
97 primeiro caso ocorreu em 26 de fevereiro de 2020 no estado de São Paulo¹². A
98 epidemiologia da COVID-19 ainda é pouco conhecida, pois para muitos países
99 encontra-se em curso, o que dificulta a comparabilidade de resultados. O atual cenário
100 não é satisfatório e urge a adoção de medidas de saúde pública pelos gestores a níveis
101 federais, estaduais e municipais, com o objetivo de mitigar as taxas de morbimortalidade
102 e erradicar a doença¹³.

103 Embora o primeiro isolamento do CoV tenha sido realizado em 1937, pouco se
104 conhece sobre esta nova cepa e suas consequências para o ser humano. Considerando
105 a atual classificação mundial da COVID-19 como pandemia e da necessidade de
106 capacitar e qualificar profissionais da área de saúde no enfrentamento dessa doença, o
107 presente estudo baseou-se em uma revisão narrativa da literatura que teve como
108 objetivo reunir e sintetizar as evidências disponíveis sobre a COVID-19, bem como os
109 aspectos relacionados à etiologia, à epidemiologia, à transmissão, às manifestações
110 clínicas, ao diagnóstico e ao tratamento.

111

112 **MÉTODOS**

113 Realizou-se uma revisão narrativa da literatura, por meio do levantamento de
114 periódicos científicos indexados na base de dados PubMed/MEDLINE, sobre a COVID-
115 19 e aspectos correlatos a esta doença. Utilizou-se também a estratégia de busca
116 manual em listas de referências dos artigos selecionados pela base de dados, com o
117 objetivo de identificar artigos elegíveis e que podem não ter sido recuperados pela
118 estratégia de busca. Os seguintes descritores, em língua inglesa, foram considerados:
119 “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “2019nCoV”. Os artigos incluídos no estudo foram
120 publicados entre janeiro e abril de 2020, selecionados de acordo com o seu grau de
121 relevância para a proposta dessa revisão. Como critério de exclusão optou-se por
122 artigos que não estivessem disponíveis na íntegra *online*, estudos com modelo animal,
123 além de periódicos que não abordassem a temática da revisão. Em seguida, os dados
124 foram sistematizados em seis categorias: i) Origem, ii) Etiologia e características virais,
125 iii) Transmissão e manifestação clínica, iv) Diagnóstico, v) Tratamento e vi) Políticas de
126 saúde pública e perspectivas.

127

128 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

129

130 **i) Origem**

131 Inicialmente, especulou-se que o novo CoV originou em um mercado de frutos
132 do mar em Wuhan, província de Hubei, e que se disseminou rapidamente a partir deste
133 local, tornando-o epicentro da epidemia. Sabe-se que os morcegos representam o
134 principal reservatório natural para uma diversa gama de CoV, como o SARS-CoV, o
135 SARS-CoV-2 e o MERS-CoV¹⁴. Um estudo publicado por Paraskevis et al.¹⁵ sugere que

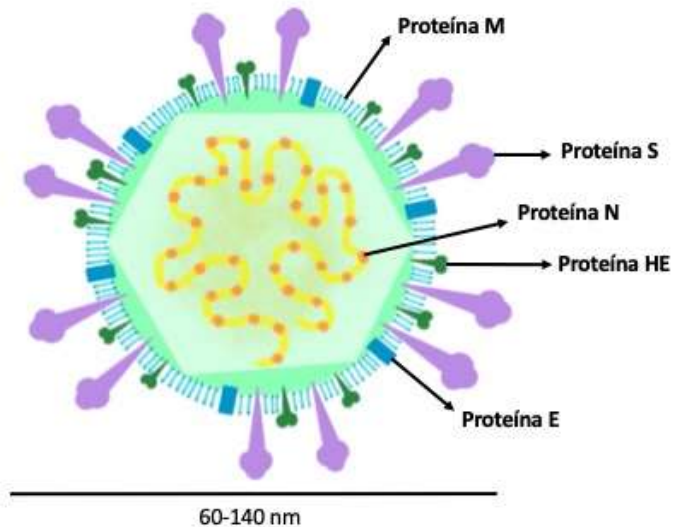
136 o SARS-CoV-2 está filogeneticamente relacionado com o BatCoV RaTG13 detectado
137 em morcegos da província de Yunnan, na China. O sequenciamento genômico
138 demonstrou uma similaridade de, aproximadamente, 96%. Entretanto, o BatCoV
139 RaTG13 não apresenta a variante exata que causou o atual surto em humanos, mas
140 fortalece a hipótese de que o SARS-CoV-2 tenha se originado em morcegos. Como os
141 morcegos não são comercializados no mercado de Wuhan, descartou-se a possibilidade
142 de que o vírus tenha surgido neste local¹⁶.

143 Alguns estudos especulam que o SARS-CoV-2 foi transmitido de morcegos para
144 pangolins e desses hospedeiros intermediários para o homem. Embora não haja dados
145 que comprovem essa hipótese, os resultados baseiam-se em árvores filogenéticas e
146 sequenciamento de proteínas virais que demonstram semelhanças do SARS-CoV-2
147 com outros CoV, capazes de infectar células de outras espécies, como pangolins e
148 tartarugas^{16,17}. Segundo Liu et al.¹⁷ a proteína S do SARS-CoV-2 e do CoV de pangolim
149 SRR10168377 apresentam uma homologia de 88%, o que intensifica a possibilidade do
150 pangolim ser um possível hospedeiro intermediário, sugerindo a transmissão inter
151 espécies até chegar ao homem (morcego – pangolim – homem). Embora muitos estudos
152 tentem identificar o local e o momento exato do surgimento do vírus, não sabemos
153 quando o CoV ganhou a habilidade de transpor a barreira das espécies, infectando o
154 homem e tornando-se o SARS-CoV-2.

155

156 **ii) Etiologia e características virais**

157 Os CoV são vírus de RNA fita simples com sentido positivo, não segmentados e
158 com um envelope proteico, constituído principalmente pela proteína E¹⁸. Suas partículas
159 apresentam conformação espacial arredondadas ou ovais, normalmente polimórficas,
160 com um diâmetro que varia entre 60 e 140 nm¹⁹. Evidencia-se através da microscopia
161 eletrônica, a presença de grandes projeções em sua superfície, semelhantes à uma
162 coroa, daí a origem do seu nome, *corona* (coroa). Tais estruturas representam as
163 grandes glicoproteínas das espículas de superfície, denominadas proteína S. Além
164 dessas proteínas, outras que são bastante característica aos CoV são a proteína do
165 nucleocapsídeo (proteína N), a proteína hemaglutinina esterase (HE) que medeia o
166 processo de ligação viral e a proteína M que garante a manutenção da forma do
167 envelope (Figura 1)^{18,20}.



168

169 **Figura 1.** Representação gráfica do SARS-CoV-2 destacando suas principais estruturas virais.
170 Proteína M, Proteína de membrana; Proteína S, Proteína de pico (espícula); Proteína N, Proteína
171 do nucleocapsídeo; Proteína HE, Proteína hemaglutinina esterase; Proteína E, Proteína de
172 envelope.

173 **Fonte:** Elaboração própria.

174

175 Os CoV são representativos da ordem Nidovirales e classificados em quatro
176 gêneros distintos denominados Alphacoronavírus (Alpha-CoV), Betacoronavírus (Beta-
177 CoV), Gammacoronavírus (Gamma-CoV) e Deltacoronavírus (Delta-CoV). Alpha-CoV e
178 Beta-CoV apresentam a capacidade de infectar mamíferos, enquanto Gamma-CoV e
179 Delta-CoV infectam apenas aves. Entre os gêneros Alpha-CoV e Beta-CoV, existem
180 diferentes CoV com capacidade de infectar seres humanos. Os HCoV-229E e HCoV-
181 NL63 são os mais representativos do gênero Alpha-CoV. Já HCoV-OC43, HCoV-HKU1,
182 MERS-CoV, SARS-CoV e o SARS-CoV-2, são mais representativos do gênero Beta-
183 CoV⁷, sendo este último, o responsável pela atual pandemia.

184 Todos esses vírus têm origem zoonótica, normalmente os morcegos são os
185 hospedeiros dos CoV 229E, NL63, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, já os OC43
186 e HKU1 são encontrados em ratos. Além desses animais, também já foram identificados
187 CoV em mamíferos domésticos e selvagens. Normalmente, estes animais adaptam-se
188 evolutivamente ao longo de anos e, não apresentam complicações resultantes da
189 infecção pelo vírus, representando apenas, potenciais reservatórios. A transmissão de

190 um CoV para um novo hospedeiro, tal como o homem, pode proporcionar mutações
191 pontuais que culminam com o desenvolvimento de cepas patogênicas e, portanto,
192 oferecem risco à população⁷.

193 Os CoV existentes antes do surgimento do SARS-CoV, como os HCoV-229E e
194 HCoV-NL63, não representavam um grande problema para a saúde pública, pois eram
195 responsáveis apenas por doenças respiratórias leves, restritas ao trato respiratório
196 superior, como o resfriado comum. Os CoV de importância médica são restritos aos
197 SARS-CoV, MERS-CoV e os SARS-CoV-2⁷. Todos os três apresentam semelhanças
198 filogenéticas e compartilham a capacidade de codificar proteínas não estruturais como
199 a protease 3 do tipo quimi tripsina (3CLpro), a protease do tipo papaína (PLpro),
200 helicase e a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp). Todas essas proteínas não
201 estruturais são enzimas imprescindíveis para a replicação viral e altamente conservadas
202 entre os CoV de importância médica. Além destas, a proteína estrutural S, também
203 possui papel preponderante, pois é através dela que o SARS-CoV-2 interage com o
204 receptor específico da membrana celular do hospedeiro, permitindo a entrada do vírus
205 no citosol da célula. Diante desses achados, é razoável considerar que os inibidores
206 existentes contra o MERS e o SARS-CoV poderão ser utilizados como estratégia
207 terapêutica para a COVID-19²⁰⁻²².

208

209 **iii) Transmissão e manifestação clínica**

210 Por se tratar de uma infecção respiratória aguda, o SARS-CoV-2 se dissemina
211 principalmente por gotículas, secreções respiratórias e contato direto com o paciente
212 infectado. Diante dessa perspectiva, destaca-se a capacidade do vírus ser transmitido
213 de humano para humano (transmissão direta), principalmente entre membros familiares,
214 onde existe maior contato próximo e por tempo prolongado²³. Um estudo realizado por
215 Van et al.²⁴ demonstrou que o SARS-CoV-2 pode permanecer viável e infeccioso em
216 aerossóis por até três horas após ser eliminado no ambiente. No entanto, este tempo
217 de sobrevivência pode variar a depender do local, da quantidade, da espessura da secreção
218 liberada pelo paciente e da superfície em que ela irá se depositar.

219 Embora a transmissão direta seja reconhecida como um dos principais
220 mecanismos de disseminação, a transmissão indireta por superfícies contaminadas,
221 também contribui para a perpetuação do vírus. Superfícies de plástico e aço inoxidável,
222 quando comparadas com o cobre e papelão, conferem ao vírus a capacidade de
223 permanecer viável e infeccioso por até 72h²⁴. Outras formas de transmissão foram
224 também registradas. Um estudo realizado por Zhang et al.²⁵ demonstrou que, em alguns

225 pacientes, foi possível detectar a presença de partículas virais em amostras de sangue
226 e *swabs* retais, o que indica a possibilidade de diferentes vias de transmissão. Em
227 conjunto, os resultados sugerem que se trata de um vírus perigoso devido à velocidade
228 de disseminação e altamente resistente ao ambiente externo.

229 O processo de entrada do vírus na célula do hospedeiro envolve a interação
230 entre a proteína S e o receptor de superfície celular, conhecido como enzima conversora
231 de angiotensina 2 (ACE2), a qual está presente, principalmente, nas células do trato
232 respiratório inferior de humanos²⁶. Uma vez dentro da célula hospedeira, inicia-se o
233 processo de replicação viral que culmina com a formação de novas partículas, liberação
234 por brotamento e, conseqüente destruição da célula hospedeira. O período de
235 incubação é em média de 7 dias, com relatos em alguns estudos de até 21 dias. Após
236 este período, os indivíduos podem permanecer assintomáticos ou apresentar um quadro
237 clínico majoritariamente leve, excetuando-se aqueles pertencentes aos grupos de risco.
238 Contudo, nos casos mais graves, a demora para o desfecho da doença implica em uma
239 internação prolongada em média de 14 a 21 dias, refletindo em uma sobrecarga no
240 sistema de saúde^{7,19}.

241 Um estudo realizado por Guan et al.²⁷ com 1.099 pacientes infectados e
242 confirmados por laboratório, mostrou que os sintomas mais frequentes foram febre
243 (43,8% na admissão e 88,7% durante a hospitalização), tosse (67,8%) e fadiga (38,1%).
244 Ao analisar a temperatura, observa-se que, aproximadamente, 56% estavam afebris no
245 momento do diagnóstico, ou seja, ausência de febre não afasta a doença.
246 Curiosamente, diarreia estava presente em 3,8% dos indivíduos. A presença da proteína
247 ACE2 em outros sítios do organismo humano, como os enterócitos do intestino delgado,
248 podem explicar os sintomas gastrointestinais reportados pelos pacientes¹⁴.
249 Normalmente, os pacientes internados apresentam-se como a “ponta do *iceberg*”, ou
250 seja, reportam sinais e sintomas mais graves e, portanto, desempenham um retrato
251 epidemiológico não fidedigno. Acredita-se que 86% dos indivíduos infectados não foram
252 avaliados em consequência da ausência ou presença de sintomas pouco específicos²⁸.

253 Segundo Li et al²⁸ e Wang et al²⁹ estes “casos não documentados” representam,
254 aproximadamente, 80% das fontes de infecção. A quantidade de testes disponíveis é
255 insuficiente para testagem em massa da população e isso impacta diretamente no
256 planejamento e desempenho das ações de saúde pública e controle da vigilância
257 epidemiológica. Diante desses achados, todos os indivíduos devem ser considerados
258 como potenciais disseminadores da infecção e, portanto, distanciamento social, uso de
259 máscaras, hábitos de higiene, devem ser considerados para todos os indivíduos²⁸.

260 Assim, o número real de indivíduos assintomáticos, pré-sintomáticos e
261 oligossintomáticos, representa um grande gargalo para os órgãos competentes,
262 especialmente porque compromete as estatísticas atuais no enfretamento da doença²⁸⁻
263 ³¹.

264 O perfil demográfico dos casos da COVID-19 ainda é discutível e necessita de
265 estudos adicionais, devido à falta de caracterização dos casos assintomáticos não
266 conhecidos pelo sistema de saúde. Desta forma, a grande maioria dos artigos baseiam-
267 se em pacientes hospitalizados, os quais apresentam demandas assistenciais mais
268 complexas e, portanto, podem não representar uma avaliação fidedigna do perfil
269 demográfico dos casos da doença. No entanto, estes dados são essenciais para
270 identificar grupos prioritários e, nesse contexto, desenvolver estratégias específicas de
271 prevenção e assistência contra a COVID-19. Dentre os segmentos populacionais que
272 apresentam fragilidade, tornando-os mais vulneráveis ao internamento hospitalar por
273 SARS-CoV-2 destaca-se: homens, idade acima de 60 anos, imunossupressão e
274 presença de comorbidades como hipertensão e diabetes²⁷.

275 Quando em estado grave, pacientes infectados com SARS-CoV-2 podem
276 apresentar sintomas relacionados à insuficiência respiratória, tais como, falta de ar, sons
277 respiratórios baixos, embotamento à percussão, elevação e diminuição do tremor tátil
278 da fala¹⁹. Esse momento representa o estágio mais crítico da COVID-19 e, acredita-se
279 que seja causado por uma “tempestade de citocinas pró-inflamatórias”. Isto é, uma
280 resposta inflamatória exacerbada que, na tentativa de eliminar o agente viral, causa
281 diversas lesões comprometendo os pneumócitos tipo I e II, células encontradas nos
282 alvéolos pulmonares. Assim, a ventilação alveolar inadequada com pouca obtenção de
283 oxigênio e diminuição da remoção de dióxido de carbono são fatores que levam à
284 falência de múltiplos órgãos e, por fim, ao óbito do paciente³². Ao realizar a ausculta
285 pulmonar é possível identificar a presença de estertores úmidos, além de, em poucos
286 casos, broncofonias (egofonia, pectorilóquia)¹⁹.

287

288 **iv) Diagnóstico**

289 O diagnóstico confirmatório da COVID-19 é feito por teste molecular das
290 secreções respiratórias. Os sintomas inespecíficos da patologia e ausência de achados
291 tomográficos patognomônicos, torna imperativo o uso de outros exames
292 complementares para auxiliar no diagnóstico diferencial. Em tempos de pandemia, a
293 primeira hipótese torna-se quase sempre automática, porém, outros vírus como

294 influenza, vírus sincicial respiratório e metapneumovírus não devem ser excluídos.
295 Portanto, o diagnóstico etiológico deve ser sempre priorizado.

296 O atual teste de biologia molecular aplicado no Brasil é a Reação em Cadeia da
297 Polimerase com Transcrição Reversa com reação de amplificação em Tempo Real (RT-
298 qPCR). Esse kit diagnóstico para COVID-19 é produzido pelo Instituto Bio-Manguinhos
299 da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)³³. Para este teste, utiliza-se como amostra,
300 material coletado da nasofaringe, orofaringe ou uma pequena amostra de sangue^{19,33}.
301 O teste, aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), permite a
302 amplificação e a detecção do material genético viral em algumas horas. Esta tecnologia
303 também é aplicada para a identificação de outros patógenos respiratórios comuns como:
304 micoplasma, adenovírus, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório, influenza A e
305 vírus influenza B¹⁹. Até o momento, esse é o teste mais confiável, apresentando uma
306 sensibilidade que pode variar de 63 a 93% e especificidade de 100%³⁴. Ademias, testes
307 que amplificam uma segunda região genômica, garantem maior sensibilidade³⁵. Por
308 outro lado, uma das limitações do teste de biologia molecular consiste na geração de
309 resultados falso-negativos, especialmente quando realizado nos três primeiros dias
310 após o surgimento dos sintomas. Neste período, a carga viral e a excreção viral são
311 muito menores, o que compromete o resultado do teste³⁶. Da mesma forma, os
312 contactantes devem ser testados somente após esse período. Embora o teste seja
313 bastante eficaz na detecção do genoma viral, é certamente importante avaliar a
314 realização em massa de testes rápidos (imunocromatografia) na população geral e
315 assim detectar, principalmente, casos oligossintomáticos ou assintomáticos com maior
316 rapidez.

317 A China e a Coreia do Sul, implementaram um programa abrangente de testes
318 rápidos e gratuitos³⁷. O teste baseia-se na detecção de anticorpos da classe IgM e IgG
319 contra o antígeno MK201027 presente na proteína S do SARS-CoV-2, permitindo que o
320 resultado do teste seja lido em até 15 minutos após a aplicação da amostra³⁸. Como em
321 qualquer doença, o IgM pode aparecer a partir do quinto dia após a infecção, sendo o
322 momento mais adequado à testagem³⁹.

323 No Brasil, no âmbito da emergência em saúde pública, 21 testes rápidos foram
324 aprovados pela Anvisa até o dia 17 de abril de 2020⁴⁰. Esses testes não são,
325 rotineiramente, utilizados para o diagnóstico de infecção, pois precisam ser avaliados
326 quanto a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo
327 negativo⁴¹. Além disso, ainda não se sabe ao certo o período de janela imunológica,
328 tempo decorrido entre a infecção e a produção de anticorpos. Se o teste for realizado

329 durante o período de janela imunológica, há a possibilidade de apresentar resultados
330 falso-negativos. No entanto, diante do atual cenário, a utilização em massa dos
331 respectivos testes pode ser útil na vigilância epidemiológica, incluindo a investigação de
332 indivíduos assintomáticas e/ou oligossintomáticos^{36,42}.

333 A infecção pulmonar de origem bacteriana é o principal diagnóstico diferencial
334 da COVID-19. Guan et al.²⁷ mostraram que na COVID-19 o leucograma apresenta-se
335 dentro da normalidade, exceto nos casos graves em que a linfopenia é evidente. Outro
336 dado importante são as plaquetas, estas encontram-se próximas ao limite inferior da
337 referência utilizada. Entre os biomarcadores inflamatórios, a procalcitonina parece ser o
338 marcador mais promissor já que seus valores pouco alteram na vigência desta infecção.
339 Sendo assim, ao comparar estes achados laboratoriais aos de uma infecção bacteriana
340 (leucocitose com desvio à esquerda, plaquetas dentro dos valores de referência e
341 procalcitonina elevada), tem-se elementos que corroboram com a hipótese diagnóstica
342 de infecção viral, assim como, indicam pior prognóstico nos casos mais graves. Outro
343 dado evidente foi que 43% dos pacientes com COVID-19 evoluíram, ao longo da
344 internação, com alteração hepática. Este achado traz inúmeras implicações no manejo
345 destes doentes, desde evitar drogas hepatotóxicas até a necessidade do
346 acompanhamento diário das transaminases.

347 Em relação aos exames de imagens, diversos estudos trouxeram a tomografia
348 computadorizada do tórax (TC) como exame de escolha. Guan et al.²⁷ mostraram que
349 das 975 TC realizadas no estudo, 86% apontaram resultados alterados. O padrão mais
350 encontrado foi a opacidade em vidro fosco (56%). No início da infecção, o achado de
351 vidro fosco pode estar isolado no espaço subpleural e, com a evolução do quadro,
352 distribui-se para os lobos pulmonares. Tais achados apontam para lesões intersticiais
353 ou alveolares, normalmente encontradas na fase aguda ou crônica de doenças
354 inflamatórias, tumorais e infecciosas como influenza e a SARS. Outros sinais que
355 também podem ser identificados na TC, mas que apresentam uma menor prevalência
356 foram broncogramas aéreo, derrame pleural raro e ampliação dos linfonodos
357 mediastinais⁴³⁻⁴⁵. Embora estes achados sejam mais raros, é importante salientar que
358 eles também ocorrem e que, na ausência de outras doenças que possam levar a essa
359 alteração, deve-se pensar em COVID-19. Diante dos resultados, a grande preocupação
360 das equipes médicas é, haverá sequelas pulmonares nos pacientes que apresentarem
361 a forma grave da doença? Novos trabalhos usando a TC devem responder em
362 breve^{19,46}.

363

364 v) Tratamento

365 Devido à falta de uma terapia específica e eficaz contra a COVID-19, o seu
366 tratamento atual baseia-se no controle sintomático e oferta de suporte ventilatório^{14,43}.
367 A busca pela terapia antiviral efetiva movimenta a comunidade científica em busca do
368 tratamento curativo. Quase diariamente inúmeros artigos, alguns com metodologias
369 duvidosas, apresentam potenciais usos de drogas já conhecidas.

370 Um estudo realizado por Elfiky mostrou a eficácia da ribavirina, remdesivir,
371 sofosbuvir, galidesivir e tenofovir *in vitro* como potentes agentes terapêuticos contra a
372 SARS-CoV-2, tais drogas apresentam a capacidade de ligar-se a RNA polimerase
373 dependente de RNA-RdRp (NSP12) e de inibir a função da mesma⁴⁷, contudo, agora é
374 necessário o desenvolvimento de estudos para avaliar a eficácia desse medicamento
375 no tratamento de pacientes com a COVID-19. O remdesivir foi utilizado de forma
376 intravenosa, em associação a outros medicamentos, no tratamento de um paciente
377 residente nos Estados Unidos, o mesmo apresentou uma melhora significativa e
378 nenhum efeito adverso. No entanto, ressalta-se a importância de promover mais estudos
379 para comprovar a real efetividade terapêutica do remdesivir e a presença de eventuais
380 efeitos adversos em humanos⁴⁸.

381 Mais recentemente tem-se discutido sobre o papel da cloroquina para o
382 tratamento da COVID-19. Este fármaco, conhecido desde a década de 40, é utilizado
383 no tratamento da malária há muitos anos e apresenta um mecanismo não totalmente
384 esclarecido nas infecções virais. Sabe-se da sua ação *in vitro* contra o vírus da raiva,
385 poliovírus, HIV, HAV, HBV, HCV, influenza A e B, Chikungunya, Zika, Dengue e alguns
386 arenavírus. Seu papel contra MERS-CoV apresentou resultados conflitantes. Os *clinical*
387 *trials* publicados recentemente carecem de refinamento metodológico: faltam dados
388 quanto às doses utilizadas, ausência de grupos controles e pequena população
389 amostral, quase sempre menor do que 100 voluntários. Até o momento, não há dados
390 suficientes no que diz respeito à eficácia e segurança da droga. Os efeitos adversos da
391 cloroquina não devem ser esquecidos: retinopatia macular, anemia hemolítica
392 principalmente nos pacientes com faixa etária mais avançada e prolongamento do
393 intervalo QT. Várias linhas possíveis de atuação pelo fármaco são estudadas, entre elas,
394 a inibição das etapas dependentes do pH para a replicação viral, como a interação entre
395 as proteínas virais e as do hospedeiro, bem como o processo de penetração viral, o que
396 poderia ser o principal mecanismo de controle da infecção pelo SARS-CoV-2. A
397 cloroquina também apresenta atividade imunomoduladora, suprimindo a produção e
398 liberação das citocinas como fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-6 (IL-6)¹⁴.

399 Por outro lado, novos estudos já mostram que o medicamento interfere no processo de
400 glicosilação dos receptores celulares do SARS-CoV e é efetiva contra as etapas de
401 invasão e manutenção da infecção por SARS-CoV-2 em algumas células. Em conjunto,
402 os resultados demonstram que a associação de remdesivir e cloroquina podem
403 apresentar uma efetiva inibição do SARS-CoV-2 *in vitro*⁴⁹.

404 Os inibidores de protease como o lopinavir e ritonavir, já utilizados no tratamento
405 de outras doenças como a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA),
406 apresentaram resultados promissores em pacientes com MERS-CoV e SARS-CoV¹⁴.
407 Ao serem utilizadas em pacientes com a COVID-19, foi evidenciada uma redução
408 significativa na carga viral do SARS-CoV-2⁵⁰. Diante das atuais circunstâncias, observa-
409 se uma grande corrida científica sem precedentes para encontrar tratamentos eficazes.
410 No entanto, é preciso ter cautela ao considerar o uso destes fármacos na terapêutica,
411 intervenções médicas pontuais poderão comprometer ainda mais a saúde do paciente.

412 Ensaios clínicos em andamento em vários países do mundo, como a China,
413 França, Itália, Estados Unidos e Brasil, poderão responder em breve o verdadeiro papel
414 destas drogas no tratamento da COVID-19^{51,52}. Paralelamente a estes estudos, uma
415 iniciativa lançada pela OMS em parceria com mais de 100 países, objetiva avaliar a
416 eficácia de quatro opções de tratamento (remdesivir, lopinavir/ritonavir, interferon beta-
417 1a e a cloroquina e hidroxicloroquina), visando identificar o melhor medicamento que
418 aumenta a sobrevida do paciente e/ou atrasa a progressão da doença⁵³.

419

420 **vi) Políticas de saúde pública e perspectivas**

421 A pandemia da COVID-19 representa o maior desafio global deste século XXI. É
422 a primeira vez que um vírus alcança proporções alarmantes, acometendo todos os
423 continentes. As repercussões da doença, especialmente no que diz respeito a
424 quantidade de leitos e respiradores artificiais disponíveis, expõem problemas estruturais
425 e assistenciais da saúde no mundo e, especialmente, no Brasil. Como alguns países
426 conseguiram manter sob controle a disseminação do SARS-CoV-2? Há muitos anos,
427 em uma época em que não se conheciam os microrganismos e o microscópio, as
428 medidas sanitárias e de higiene foram imprescindíveis para o controle das epidemias.
429 As barreiras sanitárias são importantes e, hoje, por meio de estudos é possível provar
430 que, uma vez que não podemos impedir o surgimento de epidemias, é possível controlá-
431 las.

432 Segundo Wilder-Smith e Freedman⁵⁴, a pandemia pela COVID-19 nos traz um

433 alerta do quanto precisamos confiar em medidas clássicas da saúde pública para o seu
434 enfrentamento, diante de um cenário onde ainda não temos vacinas ou terapias
435 específicas. No momento, as medidas mais eficazes objetivam evitar a propagação da
436 doença de pessoa para pessoa. Para tanto, as medidas mais comuns são isolamento,
437 quarentena e distanciamento social. Um estudo publicado por Pan et al.⁵⁵ mostrou que
438 intervenções comportamentais, incluindo restrições de viagens, contribuíram de forma
439 significativa com a mitigação da epidemia e, conseqüentemente, com o controle da
440 doença na China. Um outro estudo, publicado por Kupferschmidt e Cohen³⁸, demonstrou
441 que o distanciamento social imposto por órgãos públicos e serviços de saúde também
442 foram imprescindíveis para a diminuição da quantidade de casos confirmados.

443 Uma interessante estratégia utilizada pela Coreia do Sul é o sistema de triagem
444 seguro dos *drive-through* (DT). Um fluxo curto e rápido com as seguintes etapas:
445 entrada, registro, exame, coleta de amostras, instruções e saída, foi realizado com o
446 objetivo de identificar o maior número possível de indivíduos assintomáticos, os quais
447 podem representar a principal fonte de transmissão e que, possivelmente, podem estar
448 contribuindo para a disseminação do vírus no país. A estratégia funcionou e o número
449 de casos caiu vertiginosamente no país⁵⁶. Na contramão dessas orientações, um estudo
450 realizado por Lazzerini e Putoto, mostrou que na Itália, a imposição de barreiras
451 sanitárias de forma tardia, permitiu a disseminação da doença de maneira violenta,
452 causando, até o dia 31 de março de 2020, cerca de 12.428 óbitos, 274,2% a mais que
453 a China^{57,58}.

454 Ações de saúde sem precedentes, como o isolamento total de Wuhan, associado
455 ao massivo investimento em pesquisa científica, com a precoce publicação do genoma
456 viral e desenvolvimento de métodos diagnósticos^{55,59}, mostraram como o exemplo da
457 China pode ajudar outros países. No entanto, o governo chinês também tem sofrido com
458 outros problemas, também enfrentados em solo brasileiro, a escassez de suprimentos
459 hospitalares, principalmente, os equipamentos de proteção individual, como máscaras
460 e roupas de proteção para os profissionais de saúde, que estão na linha de frente no
461 cuidado às pessoas infectadas⁶⁰. Para os autores, este problema traz um alerta sobre
462 as fragilidades do nosso sistema de saúde e da necessidade de cooperação
463 internacional no enfrentamento da doença.

464 Na China, a resolução deste problema envolveu a cooperação e envio dos
465 materiais de outras partes do país⁵⁵, mostrando que em tempos de pandemia, quanto
466 mais articulados estão os países, seus governos e a população, mais chances de se
467 obter sucesso. Para Griffith⁶¹, um ponto crucial nessa luta contra o vírus é a cooperação

468 das pessoas, pois é a partir dela que podemos limitar a disseminação da COVID-19.
469 Seguindo essa linha, Gates¹⁰ evidencia em seu estudo que a doação de recursos
470 financeiros dos países classificados como de “alta renda” para aqueles de “baixa e
471 média renda” é uma medida que precisa ser pensada, uma vez que estes possuem
472 fragilidades no sistema político, econômico e social. Em conjunto, os achados sugerem
473 que a grande dificuldade do mundo em lidar com este cenário reside nas diferenças
474 sociais e econômicas entre os países, e principalmente, daqueles com sistemas de
475 saúde frágeis. Nesse sentido, as medidas de saúde públicas defendidas,
476 principalmente, educação para higiene das mãos e distanciamento social, ajudarão no
477 adiamento da propagação de infecções e diminuição da pressão assistencial nos
478 hospitais⁶².

479 O resultado destas medidas repercute diretamente na taxa de letalidade.

480 Até o dia 2 de abril de 2020, a Alemanha apresentou uma taxa de letalidade
481 relativamente baixa (1,2%), quando comparada a países como Itália (11,9%) e Espanha
482 (9%). Acredita-se que tais números refletem a rápida adoção de medidas para impedir
483 a disseminação do SARS-CoV-2 em comparação com outros países. Dentre as medidas
484 adotadas para o controle e prevenção da COVID-19, destaca-se os decretos estaduais
485 que estabelecem o fechamento de comércio e serviços não essenciais, as boas práticas
486 relacionadas às condições higiênico-sanitárias, o distanciamento de 1,5 a 2 metros entre
487 indivíduos que frequentam estabelecimentos essenciais. Soma-se a isto, o elevado
488 número de testes realizados, o que possibilita um aumento na detecção de
489 oligossintomáticos ou sintomáticos. Ademias, observa-se a ampliação de ações
490 relacionadas à testagem da população, permitindo à realização de testes rápidos em
491 todo o território nacional com padrões de qualidade adequados às necessidades no
492 âmbito da emergência de saúde pública. Por outro lado, observa-se que os dados são
493 parciais e existem sinais que demandam preocupação, como as taxas de letalidade
494 divulgadas em relatórios diários, que apesar de ainda permanecerem baixas quando
495 comparada com a SARS e MERS, apresentam valores crescentes⁶³.

496 Essa luta, sem precedentes, também tem sido reforçada pela propagação de
497 informações falsas, que tem prejudicado muitas medidas de saúde pública implantadas,
498 sendo considerada pela OMS como uma pandemia paralela ao COVID-19^{64,65}. No
499 enfrentamento a este problema, o OMS tem feito parcerias com *Facebook*, *Twitter*,
500 *YouTube* (*Google*) e *Pinterest* com a finalidade de combater a divulgação de
501 informações falsas sobre o novo CoV⁶⁴. Não há dúvida que o impacto mais amplo se
502 estende muito além do número de casos e óbitos por ele ocasionados. Os recursos

503 necessários ao combate à doença e/ou gerados pela adoção de medidas de prevenção
504 e controle, como o distanciamento social, podem colapsar economicamente o país.

505 Os países precisam investir em pesquisa científica, no fortalecimento dos
506 sistemas de saúde, nas medidas de educação em saúde para a população, formação
507 continuada para os profissionais de saúde, e não menos importante, no
508 desenvolvimento de políticas e/ou programas sociais e econômicos direcionados às
509 pessoas em situação de vulnerabilidade e àqueles que, direta ou indiretamente, têm
510 sido afetados por esse grande desafio do século XXI, que é a pandemia pela COVID-
511 19.

512

513 **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

514 O avanço da atual pandemia requer medidas rápidas e conscientes para
515 preservar a população. Tais medidas, embasadas em uma sólida base científica,
516 promovem e garantem o fortalecimento de ações estratégicas para o enfrentamento da
517 COVID-19. As evidências científicas relatadas nesta revisão não respondem a todos os
518 questionamentos, mas abre caminhos e perspectivas para melhor compreensão do
519 SARS-CoV-2 e da COVID-19, no sentido de qualificar as ações de vigilância e dos
520 serviços de saúde, para o atendimento de casos suspeitos ou confirmados da COVID-
521 19. Não obstante, dados epidemiológicos, bem como a pesquisa por novos
522 medicamentos e vacinas, podem, por fim, auxiliar a humanidade no controle e mitigação
523 dos impactos da epidemia na sociedade.

524

525 **REFERÊNCIAS**

- 526 1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19):
527 Situation Report – 51. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 27
528 março 2020]. Disponível em:
529 [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf)
530 [eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf)
- 531 2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from
532 Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33.
533 doi:10.1056/NEJMoa2001017
- 534 3. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 -
535 Studies Needed. N Engl J Med. 2020;382(13):1194-6.

- 536 doi:10.1056/NEJMp2002125
- 537 4. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION
- 538 REPORT - 1. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 20 abril 2020].
- 539 Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4)
- 540 [reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4)
- 541 5. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION
- 542 REPORT - 3. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 20 abril 2020].
- 543 Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf?sfvrsn=d6d23643_8)
- 544 [reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf?sfvrsn=d6d23643_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf?sfvrsn=d6d23643_8)
- 545 6. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al Coronavirus Disease
- 546 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. 2020:200490.
- 547 doi:10.1148/radiol.2020200490
- 548 7. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute
- 549 respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from
- 550 other pathogenic viruses. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):558-70.
- 551 doi:10.1080/22221751.2020.1736644
- 552 8. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan)
- 553 Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS,
- 554 MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020;12(2):194.
- 555 doi:10.3390/v12020194
- 556 9. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J*
- 557 *Med*. 2020;382(13):1268-9. doi:10.1056/NEJMe2002387
- 558 10. Gates B. Responding to Covid-19 - A Once-in-a-Century Pandemic? *N Engl J*
- 559 *Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMp2003762
- 560 11. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19)
- 561 Situation Report - 92. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 21 abril
- 562 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200421-sitrep-92-covid-19.pdf?sfvrsn=38e6b06d_4)
- 563 [source/coronaviruse/situation-reports/20200421-sitrep-92-covid-](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200421-sitrep-92-covid-19.pdf?sfvrsn=38e6b06d_4)
- 564 [19.pdf?sfvrsn=38e6b06d_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200421-sitrep-92-covid-19.pdf?sfvrsn=38e6b06d_4)
- 565 12. Ministério da Saúde (BR). Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019
- 566 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde;
- 567 2020[acesso 1 abril 2020]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>
- 568 13. Ministério da Saúde (BR). Plano de Contingência Nacional para Infecção
- 569 Humana pelo novo Coronavírus COVID-19 [Internet]. Brasília: Ministério da
- 570 Saúde; 2020[acesso 25 março 2020]. Disponível em:
- 571 [https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/25/Livreto-Plano-](https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/25/Livreto-Plano-de-Contingencia-5-Corona2020-210x297-16mar.pdf)
- 572 [de-Contingencia-5-Corona2020-210x297-16mar.pdf](https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/25/Livreto-Plano-de-Contingencia-5-Corona2020-210x297-16mar.pdf)

- 573 14. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin,
574 transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19)
575 outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
576 doi:10.1186/s40779-020-00240-0.
- 577 15. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G,
578 Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-
579 nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination
580 event. *Infect Genet Evol.* 2020;79:104212. doi:10.1016/j.meegid.2020.104212
- 581 16. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus
582 associated with human respiratory disease in China. *Nature.*
583 2020;579(7798):265-9. doi:10.1038/s41586-020-2008-3
- 584 17. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, Zhu J, Zhang Q, Wu J, Liu L.
585 Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2
586 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *Journal of medical*
587 *virology.* 2020. doi:10.1002/jmv.25726
- 588 18. Hageman J. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pediatr Ann.*
589 2020;49(3):99-100. doi:10.3928/19382359-20200219-01
- 590 19. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice
591 guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)
592 infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):4.
593 doi:10.1186/s40779-020-0233-6
- 594 20. Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, et al. Drug targets for
595 corona virus: A systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(1):56-65. doi:
596 10.4103/ijp.IJP_115_20
- 597 21. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-
598 nCoV). *Nature reviews Drug Discovery.* 2020;19(3):149-50. doi:10.1038/d41573-
599 020-00016-0
- 600 22. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent
601 Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections
602 Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem: a European journal of chemical biology.*
603 2020;21(5):730-8. doi:10.1002/cbic.202000047
- 604 23. Fan C, Liu L, Guo W, Yang A, Ye C, Jilili M, Ren M, Xu P, Long H, Wang Y.
605 Prediction of Epidemic Spread of the 2019 Novel Coronavirus Driven by Spring
606 Festival Transportation in China: A Population-Based Study. *International*
607 *Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020;17(5):1679.
608 doi:10.3390/ijerph17051679
- 609 24. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A,

- 610 Williamson BN, Tamin U, Harcourt JL, Thornburg NK, Gerber SI, Lloyd-Smith JO,
611 de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as
612 Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMc2004973
- 613 25. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and
614 serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple
615 shedding routes. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):386-9.
616 doi:10.1080/22221751.2020.1729071
- 617 26. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia
618 outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;
619 579(7798):270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
- 620 27. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics
621 of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
622 doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 623 28. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented
624 infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2).
625 *Science*. 2020:eabb3221. doi:10.1126/science.abb3221
- 626 29. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features
627 of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special
628 control measures. *Journal of medical virology*. 2020. doi:10.1002/jmv.25748
- 629 30. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*.
630 2020;87(4):281-6. doi:10.1007/s12098-020-03263-6
- 631 31. Ma K, Chen T, Han MF, Guo W, Ning Q. Clinical consideration and management
632 of coronavirus disease 2019. *Chinese journal of hepatology*. 2020;28(3):222-8.
633 doi:10.3760/cma.j.cn50113-20200220-00056
- 634 32. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and
635 diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020. doi:10.1016/j.jpaha.2020.03.001
- 636 33. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Fiocruz produzirá kits para diagnóstico do
637 novo coronavírus. 2020. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2020 [acesso
638 26 março 2020]. Disponível em: [https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-produzira-](https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-produzira-kits-para-diagnostico-do-novo-coronavirus)
639 [kits-para-diagnostico-do-novo-coronavirus](https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-produzira-kits-para-diagnostico-do-novo-coronavirus).
- 640 34. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138
641 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in
642 Wuhan, China. *J Am Med Assoc*. (2020). doi:10.1001/jama.2020.1585
- 643 35. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and
644 SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures.
645 *Reviews in medical virology*. 2020:e2106. doi:10.1002/rmv.2106

- 646 36. Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, Grossi V, Lari B, Macchia D, et al. Serological
647 Assays for SARS-CoV-2 Infectious Disease: Benefits, Limitations and
648 Perspectives. *Isr Med Assoc J*. doi:2020;22(4):203-10.
- 649 37. Kupferschmidt K, Cohen J. Can China's COVID-19 strategy work elsewhere?
650 *Science*. 2020;367:1061-2. doi:10.1126/science.367.6482.1061
- 651 38. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and Clinical Application
652 of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2. *Infection
653 Diagnosis. J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25727
- 654 39. Xiao S, Wu Y, Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus Infection:
655 proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection
656 monitoring [Commentary/Review]. *J Med Virol*. 2020;92(5):464-467.
657 doi:10.1002/jmv.25702
- 658 40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Testes para Covid-19:
659 perguntas e respostas [Internet]. 2020. Disponível em:
660 [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-
661 /asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/testes-para-covid-19-perguntas-e-
662 respostas/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print
663 &_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/testes-para-covid-19-perguntas-e-respostas/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR)
- 664 41. Ministério da Saúde (BR). Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de
665 Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019.
666 Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 21 abril 2020]. Disponível em:
667 <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/06/GuiaDeVigiEp-final.pdf>
- 668 42. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, Dittrich
669 S, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related
670 Coronavirus-2: A Narrative Review. *Annals of internal medicine*. 2020.
671 doi:10.7326/M20-1301
- 672 43. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage
673 strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med*.
674 2020;8(3):e11-12. doi:10.1016/S2213-2600(20)30071-0
- 675 44. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative
676 evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19).
677 *European radiology*. 2020. doi:10.1007/s00330-020-06817-6
- 678 45. Liu RR, Zhu Y, Wu MY, Liu J, Ren R, Cao QL, et al. CT imaging analysis of 33
679 cases with the 2019 novel coronavirus infection. *Zhonghua yi xue za zhi*.
680 2020;100(13):1007-11. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20200203-00182
- 681 46. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute
682 respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected [Internet].

- 683 Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 29 março 2020]. Disponível
684 em: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
685 [acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
686 [suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- 687 47. Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against
688 SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking
689 study. *Life Sci.* 2020;11759. doi:10.1016/j.lfs.2020.117592
- 690 48. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First
691 Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New Engl J Med.*
692 2020;382(10):929-36. doi: 10.1056/NEJMoa2001191
- 693 49. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine
694 effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.
695 *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
- 696 50. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index
697 Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the
698 Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected
699 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.*
700 2020;35(6):e79. doi:10.3346/jkms.2020.35.e79
- 701 51. Monteiro WM, Brito-Sousa JD, Baia-da-Silva D, Melo GC, Siqueira AM, Val F, et
702 al. Driving forces for COVID-19 clinical trials using chloroquine: the need to
703 choose the right research questions and outcomes. *Rev Soc Bras Med Trop.*
704 2020;53:e20200155. doi:10.1590/0037-8682-0155-2020
- 705 52. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing Clinical Trials for the Management of the
706 COVID-19 Pandemic. *Trends Pharmacol Sci.* 2020:S0165-6147(20)30070-5.
707 doi:10.1016/j.tips.2020.03.006
- 708 53. World Health Organization (WHO). “Solidarity” clinical trial for COVID-19
709 treatments. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 21 abril 2020].
710 Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments)
711 [2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments)
712 [trial-](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments)
[for-covid-19-treatments](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments)
- 713 54. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and
714 community containment: pivotal role for old-style public health measures in the
715 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 2020;27(2).
716 doi:10.1093/jtm/taaa020
- 717 55. Pan X, Ojcius DM, Gao T, Li Z, Pan C. Lessons learned from the 2019-nCoV
718 epidemic on prevention of future infectious diseases. *Microbes Infect.*
719 2020;22(2):86-91. doi:10.1016/j.micinf.2020.02.004

- 720 56. Kwon KT, Ko JH, Shin H, Sung M, Kim JY. Drive-Through Screening Center for
721 COVID-19: a Safe and Efficient Screening System against Massive Community
722 Outbreak. *J Korean Med Sci.* 2020;35(11):e123. doi:10.3346/jkms.2020.35.e123
- 723 57. Lazzerini M, Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many
724 uncertainties. *Lancet Glob Health.* 2020. doi:10.1016/S2214-109X(20)30110-8
- 725 58. Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center
726 for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University
727 (JHU). Johns Hopkins University; 2020 [acesso 1 abril 2020]. Disponível
728 em: [https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd402](https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6)
729 [99423467b48e9ecf6](https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6)
- 730 59. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and
731 research. *Clin Med (Lond).* 2020;20(2):124-7. doi:10.7861/clinmed.2019-coron
- 732 60. Wang X, Zhang X, He J. Challenges to the system of reserve medical supplies
733 for public health emergencies: reflections on the outbreak of the severe acute
734 respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic in China. *Biosci*
735 *Trends.* 2020;14(1):3-8. doi:10.5582/bst.2020.01043
- 736 61. Griffith R. Using public health law to contain the spread of COVID-19. *Br J Nurs.*
737 2020;29(5):326-7. doi:10.12968/bjon.2020.29.5.326
- 738 62. The Lancet. COVID-19: too little, too late? *Lancet.* 2020;395(10226):755. doi:
739 10.1016/S0140-6736(20)30522-5
- 740 63. Stafford N. Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low. *BMJ.*
741 2020;369:m1395. doi:10.1136/bmj.m1395
- 742 64. Kamel Boulos MN, Geraghty EM. Geographical tracking and mapping of
743 coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus
744 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st
745 century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and
746 epidemics. *Int J Health Geogr.* 2020;8. doi:10.1186/s12942-020-00202-8
- 747 65. Mian A, khan S. Coronavirus: the spread of misinformation. *BMC Med.*
748 2020;18(1): 89. doi:10.1186/s12916-020-01556-3
- 749