

SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século

SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: a narrative review of the main Coronaviruses of the century

DOI:10.34119/bjhrv4n1-120

Recebimento dos originais: 14/12/2020

Aceitação para publicação: 14/01/2021

Layse Costa de Souza

Bacharel em Biotecnologia

Instituição: Esamaz- Escola Superior da Amazônia

Endereço: Travessa Vileta, 1341. Pedreira- Belém- Pará-Brasil

E-mail: lasedesouza97@gmail.com

Tayná Oliveira da Silva

Bacharel em Biomedicina

Instituição: Esamaz- Escola Superior da Amazônia

Endereço: Rua Padre Castelo, 1198. Promissão 1- Paragominas- Pará-Brasil

E-mail: tayna-19@hotmail.com

Amanda Rebeca da Silva Pinheiro

Bacharel em Biomedicina

Instituição: Esamaz- Escola Superior da Amazônia

Endereço: Rua Prentice Miguel Porto, 64. Saudade II- Castanhal- Pará-Brasil

E-mail: amanda_rebeca19@hotmail.com

Fabíola da Silva dos Santos

Doutora em Virologia

Instituição: Esamaz- Escola Superior da Amazônia/ Instituto Evandro Chagas

Instituto Evandro Chagas- BR 316, Km 7 s/n- Ananindeua-Pará-Brasil

E-mail: fabisavir@gmail.com

RESUMO

SARS-CoV e MERS-CoV, vírus da família Coronaviridae, já foram responsáveis por epidemias passadas, no entanto apesar de similares, a magnitude da pandemia ocasionada pelo SARS-CoV-2 está além do já observado. Mesmo que pertençam à mesma família e causem sintomas parecidos, a COVID-19, doença ocasionada pelo SARS-CoV-2, possui diversas particularidades que não são observadas nas outras síndromes respiratórias. Apesar de possui a menor taxa de letalidade, os sintomas desenvolvidos pela COVID-19 podem se tornar persistentes e afetar a qualidade de vida, deixando sequelas significativas. Além disso, sintomas incomuns encontrados em pacientes vítimas da doença causada pelo SARS-CoV-2 ainda estão em constante observação. A grande capacidade de transmissão e a gravidade da doença são fatores que impulsionaram a ciência a trabalhar, em tempo recorde, visando um mesmo objetivo: entender o vírus para controlar a sua disseminação.

Palavras- chave: Coronaviridae, Infecções Respiratórias, Pandemia.

ABSTRACT

SARS-CoV and MERS-CoV, viruses of the Coronaviridae family, have been responsible for past epidemics, however despite being similar, the magnitude of the pandemic caused by SARS-CoV-2 is beyond what has already been observed. Even though they belong to the same family and cause similar symptoms, COVID-19, a disease caused by SARS-CoV-2, has several peculiarities that are not observed in other respiratory syndromes. Despite having the lowest lethality rate, the symptoms developed by COVID-19 can become persistent and affect quality of life, leaving significant sequelae. In addition, unusual symptoms found in patients suffering from the disease caused by SARS-CoV-2 are still under constant observation. The great transmission capacity and the severity of the disease are factors that impelled science to work, in record time, aiming at the same objective: to understand the virus to control its spread.

Keywords: Coronaviridae, Respiratory Infections, Pandemic.

1 INTRODUÇÃO

O mundo vivenciou a primeira epidemia viral do século XXI quando um novo vírus respiratório, pertencente à família Coronaviridae, deixou de infectar apenas animais e passou a ter o ser humano como hospedeiro (PEIRIS et al., 2003). Devido a alta infectividade e transmissibilidade, o SARS-CoV disseminou-se pela província chinesa de origem a Hong Kong (ZHONG et al., 2003) e posteriormente distribuiu-se pelo mundo. Com uma taxa de mortalidade de 9.6%, 774 pessoas no mundo morreram em decorrência da infecção viral, após terem o sistema respiratório comprometido e evoluírem para um quadro de pneumonia atípica, e outras 8000 pessoas foram infectadas. Cerca de nove meses após o início do surto, a epidemia foi controlada, reemergindo apenas em 2004, mas sendo facilmente contida (WHO, 2004).

Em 2012, com uma taxa de mortalidade de 34,4%, com origem no Oriente Médio, um novo Coronavírus também cumpriu infecção zoonótica. Com provável origem a partir de camelos, o MERS-CoV assolou a região do Oriente Médio com uma doença similar à causada pelo SARS-CoV, que ficou conhecida como Síndrome Respiratória do Oriente Médio. Com início em 2012 na Arábia Saudita, expandiu-se para outros continentes, além do Oriente Médio, como o continente Asiático (onde houve a maior concentração de casos), Europa, África, e por último, chegando na América, em 2014. No final de novembro de 2019, foi contabilizado um total de 2494 de contaminados e 858 óbitos, de infectados por MERS-CoV, em um âmbito global (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Os sintomas muito similares à epidemia passada, mas ainda assim, com notáveis diferenças de taxas de mortalidade.

Em paralelo, originário de Wuhan, China, o mais recente, e até então desconhecido, coronavírus promoveu a maior pandemia do século XXI. Denominado de SARS-CoV-2, em dezembro de 2019, o vírus é o agente causador da COVID-19 (YEE et al., 2020; LANA et al., 2020). Desde então, o número de indivíduos contaminados vem se disseminando rapidamente por diversos países, tais como: China, Itália, Espanha e Brasil. Estima-se, que este vírus já causou cerca de 1.869.808 mortes a nível global. E atualmente, os Estados Unidos é o país com maior número de mortes pela COVID-19, já no Brasil o número de infectados é de cerca de 7.810.400 casos, com 197.732 óbitos confirmados por SARS-CoV-2 (YEE et al., 2020; LANA et al., 2020; MACHADO, 2020). Mesmo sendo o coronavírus que mais atingiu a população mundial, este apresenta aproximadamente 3,4% de mortalidade, inferior quando comparado aos demais (DUARTE & QUINTANA, 2020; LANA et al., 2020).

Apesar das similaridades características à família Coronaviridae, como por exemplo, às implicações respiratórias ou a facilidade de transmissão, os coronavírus que surgiram neste século apresentam comportamentos distintos no modo de afetar a sociedade. Mesmo possuindo evolução relacionada a amostras zoonóticas, a origem de cada um dos genótipos é distinta. Dos primeiros surtos à pandemia, este artigo irá revisar a origem e as características do SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2.

2 SARS-COV

2.1 ORIGEM

Uma nova doença que afetava gradualmente o sistema respiratório podendo evoluir à morte por insuficiência respiratória foi identificada na província de Guangdong na China, e o surto que havia iniciado em novembro de 2002, em março de 2003 já era considerada uma importante epidemia (ZHONG et al., 2003). A esta doença deu-se o nome de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Nos primeiros meses da doença, a agente etiológico era desconhecido. Até fevereiro de 2003, por ser condizente com os sintomas apresentados, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considerava a bactéria *Chlamydia pneumoniae* como potencial responsável pelas quase 300 infecções e 5 mortes ocorridas (WHO, 2003).

Após uma investigação em animais comuns nos mercados chineses, foi identificada a presença viral em todas as civetas coletadas e uma prevalência muito menor nos demais animais. Ao realizar sequenciamento e análise filogenética, observou-se a alta similaridade do genótipo viral obtido a partir dos animais e do genótipo viral obtido a

partir dos humanos infectados, o que indica uma relação estrita, podendo significar transmissão zoonótica (GUAN et al., 2003). A partir de então, a origem zoonótica a partir de civetas foi estabelecida. No entanto, novos estudos foram realizados a fim de garantir a certeza para que medidas sanitárias pudessem ser tomadas, visto que a saúde pública poderia estar constantemente em risco devido à exposição de animais contaminados em mercados. Análises sobre o modo de infecção viral (utilizando os receptores ACE2 tanto quanto nas células de morcegos quanto em células humanas) e seu genoma indicaram ainda maior similaridade ao que acontece no corpo humano, assim o civete passou a ser considerado o intermediário, organismo onde há a amplificação viral e responsável pela transmissão e o morcego, o principal hospedeiro que deu origem ao SARS-CoV (GE et al., 2013). SARS-CoV não apresenta indícios de origem a partir de um evento de recombinação com vírus da mesma família ou famílias diferentes, sendo a hipótese mais provável, uma mutação no genoma viral (MARRA et al., 2003).

2.2 ESTRUTURA GENÔMICA E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR

Após realizar o sequenciamento do genoma viral, concluiu-se que se tratava de um vírus de RNA de fita simples poliadenilado, com cerca de 29.7Kb. Bem como os demais vírus pertencentes da família Coronaviridae, o SARS-CoV possui cinco genes: Gene R, que codificada para a Replicase; Gene S, que codifica para a proteína Spike; Gene E que codifica para a formação do Envelope viral; Gene M, que codifica para a membrana; e o Gene N, que codifica para o nucleocapsídeo. Apesar da grande similaridade que o Gene N possui com diferentes vírus da mesma família, a região S1 do Spike é bem variável. Ao realizar uma análise filodinâmica, observou-se que o SARS-CoV se distanciava dos demais. Assim, apesar de possuir organização genômica muito similar aos demais Coronavirus o mais apropriado seria inseri-lo em um grupo novo, diferente dos outros três já existentes (MARRA et al., 2003; RUAN et al., 2003). Em contrapartida, a maior parte do genoma viral é composto pelas ORFs denominadas Replicase 1a e 1b, que são extremamente conservadas em todos os vírus da família Coronaviridae, inclusive no SARS-CoV (MARRA et al., 2003).

Uma importante característica dos vírus de RNA é a grande e fácil capacidade de mutação. Portanto, essa característica foi alvo de estudos a fim de entender a taxa de mutação dos SARS-CoV para ser possível realizar um mapeamento mais conclusivo e que ajudasse no rastreamento e combate da epidemia. Amostras que circulava em Hong Kong, Beijing, Singapura, Hanoi, Guangzhou e Canadá foram isoladas e sequenciadas.

Cerca de 120 mutações foram identificadas, além disso, as amotras foram agrupadas em dois genótipos diferentes devido à grande variabilidade da proteína S (RUAN et al., 2003).

2.3 MODO DE INFECÇÃO E INFECTIVIDADE

Os primeiros estudos a cerca do modo de infecção e transmissão da pneumonia aguda causada pelo SARS-CoV, sugeriram que o vírus passasse de uma pessoa a outra por meio de gotículas expelidas pelo hospedeiro devido à proximidade dos indivíduos (POUTANEN et al, 2003; SETO et al., 2003). Contudo, diversos estudos buscaram descobrir, compreender e justificar outras formas de contaminação que não apenas o contato direto pessoa-pessoa, como por exemplo, aerossóis produzidos pelo hospedeiro. Após diversos profissionais da saúde se infectarem mesmo utilizando equipamento de proteção durante a realização de procedimentos em um paciente contaminado, uma pesquisa buscando compreender o acontecimento foi realizada, havendo o levantamento da sugestão da permanência de aerossóis do ar, concluindo que o paramentação dos profissionais deve ser mais rigorosa, bem como o controle do ambiente (CHRISTIAN et al., 2004). Entretanto, além do sistema respiratório, o vírus também é capaz de afetar o sistema digestório, levantando questionamentos sobre contaminações via fecal-oral. Além disso, o SARS-CoV também foi encontrado em diversos outros órgãos, como pâncreas e fígado (sugerindo o caráter sistêmico), além de glândulas, como as sudoríparas e adrenais. Os movimentos dos cílios epiteliais movimentam o vírus dentro do organismo célula por célula (SIMS et al., 2005). A presença do micro organismo nestes locais, onde sua replicação é muito ativa, vem a ser um meio facilitador da transmissão viral, sugerindo outras rotas de contaminação, e adicionando também, a possibilidade de transmissão por meio do suor. Contudo, a transmissão mais ativa, ainda é considerada como sendo por meio de secreções respiratórias, dado a grande presença viral nestes tecidos. Por conta da sugestão de outra rota de transmissão e alta transmissibilidade, DING et al, sugeriram em 2004, pela primeira vez o uso de máscaras N95, proteções oculares, e distanciamento, evitando contato próximo a outras pessoas (DING et al., 2004).

2.4 PATOLOGIA

Dentre os principais sintomas estão febre alta, dores de cabeça, tosse seca, falta de ar e diarreia, sendo também observada uma significativa redução de linfócitos. Com

um período de incubação de 2 a 11 dias, a doença pode progredir de febres altas a agravamento na capacidade respiratória. Apenas no ano de 2004 a ocorrência de pacientes assintomáticos foi documentada. Exames preliminares foram realizados para identificar a possível ocorrência de alterações neurológicas, abdominais ou cardiovasculares, mas não houve nenhuma observação significativa. (HO et al., 2004).

Imagens de Tomografia computadorizada, além de identificar danos em pacientes graves, é capaz de apontar doença parenquimatosa em pacientes que obtiveram resultados considerados normais em exames de radiografia. Por esta razão, para melhor diagnóstico e para dar início ao tratamento correto, as imagens de TC são indispensáveis (MÜLLER et al., 2003). O dano alveolar difuso foi identificado em pacientes com um período longo de infecção (NICHOLLS et al., 2003).

2.5 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E IMUNIZAÇÃO

Estudos buscaram identificar como se comportam as citocinas durante o processo infeccioso. IL-6, interleucina pró inflamatória, apresentava altos níveis de expressão, o oposto do observado para a IL-8 (responsável por mediar a resposta contra microorganismos intracelulares) e TGF-beta (responsável por controlar a proliferação celular de células epiteliais). Interleucinas com atividades anti-inflamatórias foram observadas em pacientes que estavam em processo de recuperação da doença, e neste mesmo período, IL-4, foi identificada, sugerindo a estimulação de Linfócitos B à produção de anticorpos (ZHANG et al., 2004).

Como revisado por Channappanavar et al., os anticorpos produzidos não possuem uma grande duração no organismo, concluindo que anticorpos como IgM e IgA possuem uma resposta ativa de até 6 meses enquanto os anticorpos IgG, no período de 1 ano após a infecção passam a declinar paulatinamente. Apesar de ter sido observada resposta de células T em pacientes recuperados da infecção mesmo após dois anos Os linfócitos T e B também apresentam possuem seus níveis no organismo reduzidos com o passar do tempo (PENG et al., 2006; CHANNAPPANAVAR et al., 2014).

Como forma de proteger a população da epidemia que havia se alastrado, pesquisas foram realizadas para produzir uma vacina eficiente contra a SARS-CoV, seja utilizando o vírus inativado ou se focando na glicoproteína S do vírus. Contudo, a epidemia foi controlada antes que se desenvolvesse uma vacina eficaz, e por isso, os estudos aplicados foram pausados (XIONG et al., 2004; HE et al., 2004).

3 MERS-COV

3.1 ORIGEM

Com sintomas muito parecidos da então conhecida SARS, causada pelo vírus SARS-CoV, o primeiro paciente de MERS-CoV apresentou comprometimento respiratório, mas também comprometimento renal, sugerindo uma característica sistêmica da infecção. A partir de tentativas de isolar o agente patogênico de amostras obtidas deste paciente, a suspeita, uma vez levantada a partir dos aspectos clínicos, foi corroborada com análises moleculares. Tratava-se de uma nova espécie de Coronavírus Denominado como Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (ZAKI et al., 2012).

A partir de sequenciamento genético e análise do genoma, identificou-se que o vírus pertencia à família Betacoronavirus, assim como o vírus causador da SARS, contudo, não pertenciam à mesma linhagem. Enquanto SARS-CoV é da linhagem A, MERS-CoV é da linhagem B (VAN BOHEEMEN et al., 2012). A partir daquele momento, o primeiro vírus da família Coronavirus de linhagem C capaz de infectar humanos foi reconhecido pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral.

Com características muito similares, alguns vírus que possuem morcegos como hospedeiros também são agrupados como Betacoronavirus de linhagem C. Assim, a suspeita de que esta nova espécie tenha derivado de patógenos de animais foi levantada (WACHARAPLUESADEE et al., 2013; DE BENEDICTI et al., 2014). Apresentando uma estreita proximidade, as análises filogenéticas suportam a hipótese de infecção zoonótica a partir de morcegos (ITHETE et al., 2013). Análises do modo de infecção viral em morcegos e humanos observaram a importância da proteína Dipeptidil peptidase-4 (DPP4) como receptor. Visto que há a presença desta proteína também em ambos, a infecção viral seria completamente possível (RAJ et al., 2013).

A origem desta espécie viral ocorreu a partir de eventos de recombinação genética (WANG et al., 2015; DUDAS & RAMBAUT, 2016). MERS-CoV é considerado altamente transmissível e patogênico, causador de infecções respiratórias graves, assim como os outros coronavírus (CUI et al., 2019).

3.2 ESTRUTURA GENÔMICA E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR

O MERS-CoV é um vírus de RNA de fita simples, faz parte do grupo dos betacoronavírus. Este vírus possui um genoma com 30 kb. A parte genômica do MERS-CoV possui a funcionalidade de codificar seis proteínas, sendo essas homólogas das que

são encontradas nos outros vírus da família Coronaviridae, sendo elas, duas proteínas replicases e quatro proteínas estruturais (OMMEH et al., 2018). Três destas proteínas encontram-se na superfície viral, são elas, a proteína Spike (S), glicoproteína da membrana (M) e a proteína do envelope viral (E). Todas desempenham importantes funções de reconhecimento, comunicação, além de função estrutural.

Uma vez que o vírus MERS-CoV foi identificado como uma nova espécie viral, o esperado seria que realmente houvesse divergências genéticas relevantes o bastante para tal conclusão. COTTEN et al. identificaram inúmeras modificações presentes no genoma viral, que inclusive, alterava a sequência aminoacídica da proteína S (COTTEN et al., 2013).

3.3 MODO DE INFECÇÃO E INFECTIVIDADE

A transmissão do MERS-CoV pode ocorrer de animais para humanos ou através do ambiente em que o infectado está incluso, segundo a Organização Mundial de Saúde. O MERS também é considerado uma doença zoonótica, visto que a possuem os morcegos como hospedeiros, onde provavelmente ocorrem as mutações genéticas e possui como intermediário, os camelos (DONNELLY et al, 2019). As infecções relatadas respeitam a direção de animal- humano, não possuindo até o momento relatos de infecções de humanos para animais.

Para interagir com a célula e ocasionar uma infecção, a proteína Spike do MERS-CoV proporciona a fusão viral/celular, permitindo a introdução do material genético. Para que esta fusão seja realizada com sucesso, a célula receptora deve possuir uma proteína externa, DPP4, que o vírus possa reconhecer e se ancorar, permitindo a inserção do genoma viral de maneira facilitada (XIA et al., 2014).

A infecção por MERS-CoV pode afetar as células epiteliais brônquicas, gerando grave infecção respiratória, e em alguns casos levando o indivíduo ao óbito. Portanto, cabe avaliar o quão elevado é a infectividade por esse tipo de coronavírus (LU et al., 2013).

3.4 PATOLOGIA

O MERS-COV pode causar doença respiratória grave, evoluindo de tosse e febre para pneumonia, ocasionando casos mais avançados, levando a uma insuficiência respiratória. Dados mostram que apenas a minoria dos infectados tiveram casos leves, enquanto a maioria obteve síndrome respiratória aguda grave. Sendo então, notória a

morbidade e mortalidade. Contudo, esse vírus possui maior impacto em casos de pacientes convalescentes, com doenças como diabetes, cirrose, doenças pulmonares, cardíacas e renais (DE GROOT et al., 2013; MACKAY et al., 2015).

Todas as conclusões obtidas derivaram de estudos a partir da análise de tecidos inicialmente de animais, e posteriormente de pacientes infectados que vieram a óbito. Dentre os danos teciduais observados, o vírus MERS-CoV causa maior comprometimento às células que possuem o receptor DPP4 exposto na superfície, originando comprometimento pulmonar por dano alveolar difuso, edema pulmonar, necrose da glândula brônquica levando a um quadro clínico de insuficiência respiratória. Além disso, a hiperplasia dos pneumócitos de tipo II é responsável pela característica observável em exames radiológicos que determinam a infecção viral. Contudo, a infecção não se restringe somente ao sistema respiratório. Com os primeiros indícios de infecção obtidos a partir da presença viral na urina, o MERS-CoV foi identificado em células renais, que também possuem o receptor DPP4, levando alguns pacientes à um quadro de insuficiência renal, provavelmente não pelo vírus propriamente dito, mas pela resposta imunológica gerada contra ele (ALSAAD et al., 2018).

3.5 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E IMUNIZAÇÃO

A resposta imunológica contra o vírus MERS-CoV consiste em uma importante cascata a partir de uma significativa quantidade de citocinas e quimiocinas expressas. Essa resposta exacerbada é responsável pela característica inflamatória observada no trato respiratório dos pacientes acometidos pela doença. Contudo, as próprias células imunológicas estão sujeitas à infecção por MERS-CoV. Quando células T são infectadas, a partir de diversos caminhos, a célula busca a apoptose (CHU et al., 2014).

Ainda não há uma vacina contra o MERS-CoV. Sendo reflexo do pouco domínio desse vírus, além de não ter uma proporção grande no mundo, se comparado com SARS-COV e SARS-CoV-2. Mas, há pesquisas para a produção de vacinas em andamento, para que possa ter um impacto na imunização contra esse vírus.

4 SARS-COV-2

4.1 ORIGEM

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) é o agente causador da doença infecciosa COVID-19. Este se originou em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e é o mais recente, e até então desconhecido, coronavírus. Entretanto, a circulação deste vírus só foi

confirmada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em nove de janeiro de 2020, bem como o sequenciamento do seu genoma (YEE et al., 2020; LANA et al., 2020;).

4.2 ESTRUTURA GENÔMICA E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples, linear e de polaridade negativa. O seu genoma é composto por 29903 pares de bases, 11 genes e um tamanho aproximado de 30 kb. O qual, pertence à ordem Nidovirales, a família Coronaviridae e ao grupo dos betacoronavírus (SANTOS, 2015; PERLMAN, 2020).

O genoma deste vírus é semelhante aos dos demais coronavírus. Este codifica proteínas estruturais e não estruturais. As proteínas estruturais se localizam próximas da extremidade 3' da cadeia e são representadas pela: glicoproteína S, proteína do envelope, proteína de membrana e proteína nucleocapsídica. E as proteínas não estruturais são: RNA polimerase, helicase e a endoribonuclease, as quais conferem a replicação e a transcrição viral (JOGALEKAR; VEERABATHINI; GANGADARAN, 2020).

4.3 MODO DE INFECÇÃO E INFECTIVIDADE

A transmissão deste vírus ocorre pelo contato pessoa a pessoa, principalmente pelo contato direto, através de espirro, tosse, gotículas da saliva, aperto de mão, e inoculação proveniente do contato “fômite-face”. Mas além desses, também pode ocorrer através de objetos contaminados com fluídos, bem como indivíduos assintomáticos podem ser veículos de transmissão desta infecção (DUARTE; QUINTANA, 2020; LANA et al., 2020; MUHAMMAD, et al., 2020).

Este vírus apresenta como reservatórios humanos e animais, podendo haver a possibilidade de um hospedeiro animal intermediário antes de infectar um humano. Este patógeno pode acometer indivíduos de todas as faixas etárias, com maior propensão a infecção indivíduos com mais de 50 anos, doenças cardiovasculares, diabetes, infecções respiratórias e etc (MUHAMMAD, et al., 2020).

O SARS-CoV-2 apresenta maior taxa de transmissão em relação ao SARS-CoV, em decorrência de uma recombinação genética na proteína S. Isso porque, ocorre um aumento em sua habilidade de transmissão (MUHAMMAD, et al., 2020.)

E quanto à taxa de mortalidade, esta é menor quando comparada ao SARS-CoV e MERS-CoV. No entanto, o SARS-CoV-2 vem apresentando uma taxa de infectividade maior quando comparada aos outros coronavírus (DUARTE & QUINTANA, 2020; LANA et al., 2020).

4.4 PATOLOGIA

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) consiste em uma infecção respiratória causada pelo SARS-CoV-2. A qual promove manifestações clínicas que variam de leves (80% dos casos) a graves com insuficiência respiratória, cardíaca, sepse, falência de diversos órgãos (5 a 10% dos casos), bem como os assintomáticos. Nesse sentido, as manifestações apresentadas por indivíduos infectados com a síndrome apresentam: febre, tosse, mialgia, fadiga, sintomas respiratórios, dispneia, manifestações gastrointestinais e etc (JOGALEKAR; VEERABATHINI; GANGADARAN, 2020).

Vale ressaltar, que a letalidade desta doença altera de acordo com a faixa etária dos indivíduos, condições clínicas pré-existentes, virulência da cepa e dentre outras. Existem diversos relatos na literatura quanto a maior incidência da infecção em indivíduos do sexo masculino em detrimento do feminino, já em crianças a gravidade das manifestações clínicas parece ser menor em relação aos adultos, tais informações ainda estão sendo evidenciadas pelos pesquisadores (JOGALEKAR; VEERABATHINI; GANGADARAN, 2020).

4.5 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E IMUNIZAÇÃO

A imunidade adaptativa contra o SARS-CoV-2 ainda esta sendo elucidada. Isso porque, a doença é pouco conhecida, bem como a relação entre o sistema imune do hospedeiro e uma possível reinfecção, as quais são fatores que ainda não estão bem estabelecidos pela comunidade científica. Portanto, faz-se necessário compreende-la para realizar a formulação de uma vacina contra o referido vírus, a fim de entender o comportamento desta resposta contra ele, a sua eficácia e capacidade protetora (YANG et al., 2020).

Nesse sentido, estão sendo realizados diversos estudos a cerca das possíveis respostas imunológicas produzidas pelo corpo do hospedeiro frente a uma infecção deste vírus. Grifoni et al. (2020), demonstraram em seus estudos a presença de células T específicas para o SARS-Cov-2 em cerca de 70 a 100% dos pacientes em fase de convalescência da COVID-19.

Além disso, foram detectadas células T reativas pelo contato com outras espécies de coronavírus circulantes. Tal fato pode ser explicado pela possibilidade de reação cruzada do SARS-COV e do SARS-CoV-2, porque estes possuem o mesmo receptor celular, entretanto os epítomos de neutralização diferem entre eles (GRIFONI et al., 2020; YANG et al., 2020).

Outro estudo relata a possibilidade da resposta imunológica contra este vírus ser dividida em três etapas: resposta imune inata, adaptativa mediada por células T e B. A primeira etapa, refere-se à resposta imune inata, a qual é mediada por células imunes com ação inespecífica contra o patógeno e quando esta não é eficaz, ocorre à ativação da segunda etapa, a qual é representada pela resposta imune adaptativa, caracterizada por ter uma ação específica através dos linfócitos T (LONG et al., 2020; ROBBIANI et al., 2020).

No entanto, quando esta não consegue debelar o vírus ocorre o recrutamento de células B, as quais estimulam os plasmócitos a produzirem anticorpos contra o patógeno, caracterizando a terceira etapa da resposta imune. É importante ressaltar, que caso as duas primeiras fases da resposta imune consigam eliminar o vírus não ocorrerá à terceira fase e conseqüentemente não haverá a produção de anticorpos contra ele, o que impossibilita o diagnóstico viral pelos testes sorológicos mesmo com o indivíduo infectado por ele (LONG et al., 2020; ROBBIANI et al., 2020).

Nesse sentido, supõe-se que um paciente infectado com o vírus produz anticorpos em um período de 2 a 3 meses. Essa estimativa se torna aparentemente mais reduzida em indivíduos que não apresentaram manifestações clínicas ou que tiveram sintomas leves da doença. Tal fato pode ser explicado devido estes apresentarem uma resposta imune mais branda frente ao agente etiológico em questão. Em suma, acredita-se que a imunidade produzida naturalmente pelo corpo pode apresentar uma vida curta, por isso é de fundamental importância à formulação de uma vacina eficaz contra o SARS-CoV-2 (ROBBIANI et al., 2020).

Atualmente, existem mais de 100 modelos de vacinas contra o SARS-CoV-2 em desenvolvimento, onde alguns destes estudos já estão na fase de testes clínicos, dentre estes um dois mais promissores é o modelo de vacina desenvolvido pela Universidade de Oxford, o qual esta em fase de teste e um dos países escolhidos para testá-la foi o Brasil. Todavia, ainda é necessário manter as medidas preventivas contra este vírus até o desenvolvimento efetivo de uma vacina para a ele (ZHU et al., 2020).

Recentemente, foi divulgado um estudo realizado por pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). O qual revelou que o SARS-CoV-2, pode infectar e se replicar nos linfócitos T CD4, levando a morte celular e o comprometimento da resposta imune do indivíduo. Isso porque, ele afeta a funcionalidade dessas células fazendo com que os linfócitos T CD8 se multipliquem menos e conseqüentemente os linfócitos B produzam anticorpos com menor duração. Vale

ressaltar, que tal mecanismo se assemelha ao do vírus HIV, agente causador da AIDS (DAVANZO et al., 2020).

5 DISCUSSÃO

As manifestações clínicas de SARS e SARS-COV-2 assemelham-se, mas diferem das manifestadas em MERS, sendo essa a mais letal. Os sintomas mais comuns dos três tipos virais são: febre, tosse, dor de garganta e falta de ar. Os achados laboratoriais encontrados no COVID-19 assemelham-se aos encontrados nos outros coronavírus, como a linfopenia sendo a mais comum, baixa contagem de plaquetas, baixos níveis de albumina, aumentos de aminotransferases, desidrogenase láctica, creatina e níveis proteína C reativa (PETROSILLO et al, 2020).

Quanto aos sintomas característicos de cada, no MERS, nota-se uma frequência maior da Síndrome de aflição respiratória aguda (ARDS), o que não a exclui dos outros coronavírus; e uma notória lesão renal aguda (LRA). Mas, de um modo geral, as manifestações clínicas do MERS são menos frequentes. Já no que se refere ao SARS sintomas gastrointestinais e diarreia, acompanhado de náuseas e vômitos, demonstram ser mais constantes nesse tipo viral. Na COVID-19, há um grande percentual de infiltrado bilateral pulmonar, quando comparado com os demais coronavírus (PETROSILLO et al, 2020). Além destes, tem sido observado em pacientes infectados pela SARS-CoV-2: perda auditiva, comprometimento ocular e eflúvio telógeno (SOPERJ, 2020; MUSTAFA, 2020; SBD, 2020).

Segundo estudos, com relação a motivos de sintomas diferentes, há algumas hipóteses ainda em pesquisa, como o tropismo viral e quantidade de inóculo em que é exposto, tendo resultado direto quanto à gravidade da doença. No que se refere ao inóculo, quanto mais pesado, demonstram relação a uma elevada penetração nas vias respiratórias inferiores, levando a uma pneumonia grave. Já inóculos menores, possibilitam que os vírus atinjam as vias aéreas superiores, causando uma resposta mais leve (PETROSILLO et al, 2020).

O SARS-Cov-2 apresenta menor letalidade quando comparado aos outros coronavírus. Entretanto, este vírus possui maior taxa de transmissibilidade e um vasto aspecto clínico que os demais, tais características explicam o motivo do novo coronavírus ter gerado um quadro pandêmico no mundo de forma abrupta (HSU et al., 2020; PETERSEN et al., 2020).

Nesse sentido, o estabelecimento da pandemia do novo coronavírus, vem gerando diferentes efeitos sobre a população mundial em diversas áreas, tais como: na saúde, com altas taxas de mortalidade, de infectados, superlotação dos hospitais, efeitos psicológicos nos indivíduos, na economia, na educação e também a nível social. Culminando, na criação de planos de contingência quanto à mobilidade social na tentativa de conter a transmissibilidade deste vírus, bem como a busca acelerada pela criação de uma vacina e também de fármacos contra este vírus (RIBAS et al., 2020; FIOCRUZ, 2020).

Após meses circulando, o vírus, como naturalmente ocorre, sofre eventos de mutações, muitas delas modificando características importantes que conferem ao vírus sua infectividade, capacidade de transmissão ou mesmo a afinidade com anticorpos, o que pode gerar dúvidas acerca da eficácia das vacinas desenvolvidas. Mais recentemente, em Dezembro de 2020, uma nova cepa viral, originada a partir de 17 diferentes mutações, foi identificada. Denominada B117, a nova cepa possui um número de reprodução R ainda maior do que o identificado inicialmente, sendo mais de 50% mais transmissível. Contudo, mesmo com modificações genéticas, o avanço científico tem conseguido estudar e considerar a grande maioria delas, e desta forma a eficácia da vacinação permanece assegurada (MAHASE, 2020).

Durante o período da pandemia ocasionada pelo SARS-COV-2, o ano de 2020 representou um período de grande produção científica e elevou a velocidade do fazer científico a novos patamares. A alta transmissibilidade e o importante comprometimento do sistema respiratório que a nova cepa de coronavírus ocasiona, ligou alerta a respeito da velocidade da necessidade de medidas preventivas. Diferente do SARS-COV e do MERS-COV em que a epidemia foi controlada mapeando a dinâmica do vírus, o SARS-COV-2 alcançou uma ampla quantidade de pessoas, e assim, o mapeamento se tornou inviável, inclusive, por conta do grande número de pessoas assintomáticas. Por conta do grande número de óbitos devido à COVID-19 e o quase colapso no sistema de saúde de diversos países, a busca por um imunizante eficaz alcançou uma velocidade inédita. Para os coronavírus causadores das epidemias passadas nenhuma vacina chegou a ser desenvolvida, contudo só no ano de 2020, vacinas genéticas, de vetores virais, com o vírus inativado, baseadas em proteínas e até mesmo vacinas reaproveitadas de outras doenças iniciaram testes, tendo muitas delas chegaram até mesmo à última fase clínica de testes. São mais de 140 vacinas diferentes em diferentes fases de desenvolvimento em pouco mais de um ano após o primeiro paciente infectado com COVID ser hospitalizado (CORUM et al, 2020). Geralmente, as vacinas demoraram aproximadamente uma década

para serem produzidas e disponibilizadas para a população. Contudo, a empresa Alemã BioNTech, em parceria com a americana Pfizer, desenvolveram uma vacina de mRNA viral (THOMPSON, 2020; MAHASE et al., 2020) e em dezembro de 2020 já vacinaram os primeiros cidadãos do Reino Unido, e em 2021, outros países devem já iniciar as agendas de vacinação utilizando vacinas de outras empresas. A grande velocidade não está apenas na produção de vacinas, mas a grande base que permitiu todos esses estudos aplicados, também foi realizada em tempo inferior ao esperado. O sequenciamento genético do vírus foi realizado em 48 horas e em menos de 3 meses após o primeiro caso (DE JESUS et al., 2020), apresentando uma linha do tempo de identificação do patógeno muito diferente das epidemias causadas por SARS-CoV e MERS-CoV. Não somente o avanço tecnológico permitiu a identificação e sequenciamento viral em um tempo hábil menor, mas as contribuições científicas e os aprendizados de epidemias anteriores foram aplicados de forma a otimizar o tempo de estudo.

Apesar de muito se saber sobre a família Coronaviridae, o SARS-CoV-2 apresenta características diferenciadas. Alguns sintomas apresentados por pacientes com a COVID-19 são incomuns quando comparados com pacientes de outras viroses ocasionadas por coronavírus. Sintomas como fortes dores de cabeça, sonolência excessiva, alteração da memória, perda de olfato e paladar, ansiedade e comprometimento cognitivo, “dedos de COVID”, lesão cardíaca, coágulos sanguíneos, derrame, erupções cutâneas, Síndrome de Guillain-Barré já foram relatados (CRUNFLI et al., 2020; HERNANDEZ, 2020; SHI et al., 2020; TOSCANO et al., 2020).

A característica sistêmica da doença se torna mais evidente no SARS-CoV-2, causando sintomas aparentes em diversos sistemas do organismo, não somente a nível celular. Ademais, relatos de sequelas pós COVID-19 não são raros e, além disso, pacientes relatam um prolongamento dos sintomas que dura semanas, podendo durar meses. A grande maioria dos sintomas incomuns, inclusive os de ordem neuropsicológica, já foi relatada sendo, também, um sintoma prolongado, mas além destes, há relatos de trombose, diarreia, fraqueza, fadiga e insônia (CARFI et al., 2020). A gravidade da doença pode ser explicada pela alta afinidade do vírus pelos receptores ACE2, assim, por conta dessa grande afinidade, é provável que os dados causados nas células infectadas possuam um prolongamento maior até a reparação.

REFERÊNCIAS

ALSAAD, K. O.; HAJEER, A. H.; AL BALWI, M.; AL MOAIQUEL, M.; OUDAH, N.; AL AJLAN, A.; ... & ARABI, Y. M. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection—clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology*, v. 72, n. 3, p. 516-524, 2018.

CARFÌ, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *Jama*, v. 324, n. 6, p. 603-605, 2020.

CHANNAPPANAVAR, R.; ZHAO, J.; PERLMAN, S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunologic research*, v. 59, n. 1-3, p. 118-128, 2014.

CHRISTIAN, M. D.; MC DONALD, L. C.; MARTINEZ, K. F.; OFNER, M.; WONG, T.; ... & SARS INVESTIGATION TEAM. Possible SARS coronavirus transmission during cardiopulmonary resuscitation. *Emerging infectious diseases*, v. 10, n. 2, p. 287, 2004.

CHU, H.; ZHOU, J.; WONG, B. H. Y.; LI, C.; CHENG, Z. S.; LIN, X.; ... & YUEN, K. Y. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response. *Virology*, v. 454, p. 197-205, 2014.

CORUM, J.; GRADY, D.; WEE, S. L.; ZIMMER, C. Coronavirus vaccine tracker. *The New York Times*, v. 5, 2020.

COTTEN, M.; WATSON, S. J.; KELLAM, P.; AL-RABEEAH, A. A.; MAKHDOOM, H. Q.; ASSIRI, A.; ... & MEMISH, Z. A. Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. *The Lancet*, v. 382, n. 9909, p. 1993-2002, 2013.

CRUNFLI, F.; CARREGARI, V. C.; VERAS, F. P.; VENDRAMINI, P.; H.; VALENÇA, A. G. F.; ANTUNES, A. S. L. M.; ... & MARTINS-DE-SOUZA, D. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. *MedRxiv*, 2020.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2019.

DAVANZO, G. G.; CODO, A. C.; BRUNETTI, N. S.; BOLDRINI, V. O.; KNITTEL, T. L.; MONTERIO, L. B.; ... & FARIAS, A. S. SARS-CoV-2 Uses CD4 to Infect T Helper Lymphocytes. *Medrxiv*. Set. 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/>>. Acesso em: 26 out. 2020.

DE BENEDICTIS, P.; MARCIANO, S.; SCARAVELLI, D.; PRIORI, P.; ZECCHIN, B.; CAPUA, I.; ... & CATTOLI, G. Alpha and lineage C betaCoV infections in Italian bats. *Virus genes*, v. 48, n. 2, p. 366-371, 2014.

DE GROOT, R. J.; BAKER, S. C.; BARIC, R. S.; BROWN, C. S.; DROSTEN, C.; ENJUANES, L.; ... & ZIEBUHR, J. Commentary: Middle east respiratory syndrome coronavirus (mers-cov): announcement of the coronavirus study group. *Journal of virology*, v. 87, n. 14, p. 7790-7792, 2013.

DE JESUS, J. G.; SACCHI, C.; CLARO, I.; SALLES, F.; MANULLI, E.; SILVA, D.; ... & FARIA, N. R. First cases of coronavirus disease (COVID-19) in Brazil, South America (2

genomes, 3rd March 2020). Genome reports. Fev. 2020. Disponível em: <<https://virological.org/t/first-cases-of-coronavirus-disease-covid-19-in-brazil-south-america-2-genomes-3rd-march-2020/409>>. Acesso em: 14 out. 2020.

DING, Y.; ZHANG, Q.; HUANG, Z.; CHE, X.; HOU, J.; ... & JIANG, S. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, v. 203, n. 2, p. 622-630, 2004.

DONNELLY, C. A.; MALIK, M. R.; ELKHOLY, A.; CAUCHEMEZ, S.; VAN KERKHOVE, M. D. Worldwide reduction in MERS cases and deaths since 2016. *Emerg Infect Dis*. 2019.

DUARTE, G.; QUINTANA, S. M. Infecção pelo Coronavírus SARS-CoV-2 em Obstetrícia: Enfrentando o desconhecido. *Febras*. Mar. 2020. Disponível em: <<https://www.febrasgo.org.br/>>. Acesso em: 11 abr. 2020.

DUDAS, Gytis; RAMBAUT, Andrew. MERS-CoV recombination: implications about the reservoir and potential for adaptation. *Virus evolution*, v. 2, n. 1, 2016.
FIOCRUZ. Impactos sociais, econômicos, culturais e políticos da pandemia. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/impactos-sociais-economicos>>. Acesso em: 09 dez. 2020.

GE, X.; LI, J. L.; YANG, X. L.; CHMURA, A. A.; ZHU, G.; EPSTEIN, J. H.; ... & SHI, Z. L. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, v. 503, n. 7477, p. 535-538, 2013.

GRIFONI, A.; WEISKOPF, D.; RAMIREZ, S. I.; MATEUS, J.; DAN, J. M.; MODERBACHER, C. R.; ... & SETTE, A. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*, v. 181, jun. 2020. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com>>. Acesso em: 25 jul. 2020.

GUAN, Y.; ZHENG, B. J.; HE, Y. Q.; LIU, X. L.; ZHUANG, Z. X.; CHEUNG, C. L.; ... & POON, L. L. M. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*, v. 302, n. 5643, p. 276-278, 2003.

HE, Y.; ZHOU, Y.; SIDDIQUI, P.; JIANG, S. Inactivated SARS-CoV vaccine elicits high titers of spike protein-specific antibodies that block receptor binding and virus entry. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 325, n. 2, p. 445-452, 2004.

HERNANDEZ, C.; BRUCKNER, A. L. Focus on “COVID toes”. *JAMA dermatology*, v. 156, n. 9, p. 1003-1003, 2020.

HO, K. Y.; SINGH, K. S.; HABIB, A. G.; ONG, B. K.; LIM, T. K.; OOI, E. E.; ... & TAMBYAH, P. A. Mild illness associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection: lessons from a prospective seroepidemiologic study of health-care workers in a teaching hospital in Singapore. *The Journal of infectious diseases*, v. 189, n. 4, p. 642-647, 2004.

HSU, L. Y.; CHIA, P. Y.; LIM, J. F. The Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Pandemic. *Annals, Academy of Medicine*, v. 49, n. 3, mar. 2020. Disponível em: <<https://www.annals.edu.sg>>. Acesso em: 09 dez. 2020.

ITHETE, N. L.; STOFFBERG, S.; CORMAN, V. M.; COTTONTAIL, V. M.; RICHARDS, L. R.; SCHEMAN, M. C.; ... & PREISER, W. Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa. *Emerging infectious diseases*, v. 19, n. 10, p. 1697, 2013

JOGALEKAR, M. P.; VEERABATHINI, A.; GANGADARAN, P.; Novel 2019 coronavirus: Genome structure, clinical trials, and outstanding questions. *Experimental Biology and Medicine*, v. 245, n. 11, abr. 2020. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/>>. Acesso em: 22 jul. 2020.

LANA, R. M.; COELHO, F. C.; GOMES, M. F. D. C.; CRUZ, O. G.; BASTOS, L. S.; VILLELA, D. A. M.; CODEÇO, C. T. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cad. Saúde Pública*, v. 36, n. 3, fev. 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

LONG, Q. X.; TANG, X. J.; SHI, Q. L.; LI, Q.; DENG, H. J.; YUAN, J.; ... & HUANG, A. L. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*, jun. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com>>. Acesso em: 26 jul. 2020.

LU, G.; HU, Y.; WANG, Q.; QI, J.; GAO, F.; LI, Y.; ... & GAO, G. F. Base molecular da ligação entre o novo coronavírus humano MERS-CoV e seu receptor CD26. *Nature* 500, 227–231 (2013).

MACHADO, A. Últimas notícias sobre o coronavírus no Brasil e no mundo. *El País*, São Paulo, 11 abr. 2020. Disponível em: <<https://brasil.elpais.com>>. Acesso em: 11 abr. 2020.

MACKAY, I. M.; ARDEN, K. E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology journal*, v. 12, n. 1, p. 1-21, 2015.

MAHASE, E. Covid-19: UK approves Oxford vaccine as cases of new variant surge. 2020.

MARRA, M. A.; JONES, S.; J.; ASTELL, C. R.; HOLT, R. A.; BROOKS-WILSON, A.; BUTTERFIELDS, Y. S.; ... & ROPER, R. L. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*, v. 300, n. 5624, p. 1399-1404, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. MS. Informe Técnico - MERS-CoV (Novo Coronavírus). Jun. 2014. Disponível em: <<http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/10/Informe-Tecnico-para-Profissionais-da-Sa-de-sobre-MERS-CoV-09-06-2014-ok.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2020.

MUHAMMAD, A. S. et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, v. 24, mar. 2020. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/>>. Acesso em: 22 jul. 2020.

MÜLLER, N. L.; OOI, G. C.; KHONG, P. L.; NICOLAOU, S. Severe acute respiratory syndrome: radiographic and CT findings. *American Journal of Roentgenology*, v. 181, n. 1, p. 3-8, 2003.

MUSTAFA, M. W. M. Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. *Am J Otolaryngol*, v. 41, abr. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 20 dez. 2020.

NICHOLLS, J. M.; POON, L. L.; LEE, K. C.; NG, W. F.; LAI, S. T.; LEUNG, C. Y.; ... & PEIRIS, J. M. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, v. 361, n. 9371, p. 1773-1778, 2003.

OMMEH, S.; ZHANG, W.; ZOHAIB, A.; CHEN, J.; ZHANG, H.; HU, B.; ... & SHI, Z. L. Genetic evidence of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-Cov) and widespread seroprevalence among camels in Kenya. *Virologica Sinica*, v. 33, n. 6, p. 484-492, 2018.

PEIRIS, J. S. M.; LAI, S. T.; POON, L. L. M.; GUAN, Y.; YAM, L. Y. C.; LIM, W.; ... & SARS STUDY GROUP. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, v. 361, n. 9366, p. 1319-1325, 2003.

PEIRIS, J. S. M.; CHU, C. M.; CHENG, V. C. C.; CHAN, K. S.; HUNG, I. F. N.; POON, L. L.; ... & HKU/UCH SARS STUDY GROUP. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *The Lancet*, v. 361, n. 9371, p. 1767-1772, 2003.

PENG, H.; YANG, L. T.; WANG, L. Y.; LI, J.; HUANG, J.; LU, Z. Q.; ... & WU, C. Y. Long-lived memory T lymphocyte responses against SARS coronavirus nucleocapsid protein in SARS-recovered patients. *Virology*, v. 351, n. 2, p. 466-475, 2006.

PERLMAN, S. Another Decade, Another Coronavirus. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 8. Fev. 2020. Disponível em: <<https://www.nejm.org>>. Acesso em: 30 mar. 2020.

PETERSEN, E.; KOOPMANS, M.; GO, U.; HAMER, D. H.; PETROSILLO, N.; CASTELLI, F.; ... & SIMONSEN, L. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *The Lancet*, v. 20, ago. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com>>. Acesso em: 09 dez. 2020.

PETROSILLO, N.; VICECONTE, G.; ERGONUL, O.; IPPOLITO, G.; PETERSEN, E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related?. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020.

POUTANEN, S. M.; LOW, D. E.; HENRY, B.; FINKELSTEIN, S.; ROSE, D.; GREEN, K.; ... & MCGEER, A. J. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *New England Journal of Medicine*, v. 348, n. 20, p. 1995-2005, 2003.

RAJ, V. S.; MOU, H.; SMITS, S. L.; DEKKERS, D. H.; MULLER, M. A.; DIJKMAN, R.; ... & HAAGMANS, B. L. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*, v. 495, n. 7440, p. 251-254, 2013.

RIBAS, A. R.; FREITAS, M. N.; DONALISIO, M. R. Assessing the severity of COVID-19. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 29, n. 2, abr. 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/ress/2020.v29n2/e2020119/>>. Acesso em: 09 dez. 2020.

ROBBIANI, D. F.; GAEBLER, C.; MUECKSCH, F.; LORENZI, J. C.; WANG, Z.; CHO, A.; ... & NUSSENZWEIG, M. C. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature Medicine*, jun. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com>>. Acesso em: 27 jul. 2020.

RUAN, Y.; WEI, C. L.; LING, A. E.; VEGA, V. B.; THOREAU, H. THOE, S. Y. S.; ... & LIU, E. T. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *The Lancet*, v. 361, n. 9371, p. 1779-1785, 2003.

SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, D. M. *Virologia Humana*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 1308 p.

SETO, W. H.; TSANG, D.; YUNG, R. W. H.; CHING, T. Y.; NG, T. K.; HO, M.; ... & ADVISORS OF EXPERT SARS GROUP OS HOSPITAL AUTHORITY. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *The Lancet*, v. 361, n. 9368, p. 1519-1520, 2003.

SHI, S.; QIN, M.; SHEN, B.; CAI, Y.; LIU, T.; YANG, F.; ... & HUANG, C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 2020.

SIMS, A. C.; BARIC, R. S.; YOUNT, B.; BURKETT, S. E.; COLLINS, P. L.; PICKLES, R. J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *Journal of virology*, v. 79, n. 24, p. 15511-15524, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). Coronavírus e COVID-19: cuidados de prevenção com a pele, cabelos e unhas. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/>>. Acesso em: 20 dez. 2020.

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (SOPERJ). Covid – 19 e comprometimento ocular. Disponível em: <soperj.com.br/covid-19>. Acesso em: 20 dez. 2020.

THOMPSON, Stuart A. How long will a vaccine really take. *New York Times*, v. 30, 2020.

TOSCANO, G.; PALMERINI, F.; RAVAGLIA, S.; RUIZ, L.; INVERNIZZI, P.; CUZZONI, M. G.; ... & MICIELI, G. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, 2020.

VAN BOHEEMEN, S.; DE GRAAF, M.; LAUBER, C.; BESTEBROER, T. M.; RAJ, V. S.; ZAKI, A. M.; ... & FOUCHIER, R. A. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio*, v. 3, n. 6, 2012.

WACHARAPLUESADEE, S.; SINTUNAWA, C.; KAEWPOM, T.; KHONGOMNAN, K. OLIVAL, K. J.; EPSTEIN, J. H.; ... & HEMACHUDHA, T. Group C betacoronavirus in bat guano fertilizer, Thailand. *Emerging infectious diseases*, v. 19, n. 8, p. 1349, 2013.

WANG, Y.; LIU, D.; SHI, W.; LU, R.; WANG, W.; ZHAO, Y.; ... & TAN, W. Origin and possible genetic recombination of the Middle East respiratory syndrome coronavirus from the first imported case in China: phylogenetics and coalescence analysis. *MBio*, v. 6, n. 5, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. WHO issues a global alert about cases of atypical pneumonia. Mar. 2003. Disponível em: <<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr22/en/>>. Acesso em: 10 jun 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). Updated recommendations October 2004. Disponível em: https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1.pdf. Acesso em: 13 jun. 2020.

XIA, S.; LIU, Q.; WANG, Q.; SUN, Z.; SU, S.; DU, L.; ... & JIANG, S. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) entry inhibitors targeting spike protein. *Virus research*, v. 194, p. 200-210, 2014.

XIONG, S.; WANG, Y. F.; ZHANG, M. Y.; LIU, X. J.; ZHANG, C. H.; LIU, S. S.; ... & FAN, J. L. Immunogenicity of SARS inactivated vaccine in BALB/c mice. *Immunology letters*, v. 95, n. 2, p. 139-143, 2004.

YANG, R.; LAN, J.; HUANG, B.; RUHAN, A.; LU, M.; WANG, W.; ... & TAN, W. Lack of antibody-mediated cross-protection between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *EBioMedicine*, v. 58, jun. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com>>. Acesso em: 25 jul. 2020.

YEE, J.; UNGER, L.; ZADRAVECZ, F.; CARIELLO, P.; SEIBERT, A.; JOHNSON, M. A.; FULLER, M. J. Novel coronavirus 2019 (COVID-19): Emergence and implications for emergency care. *Jacep Open*, v. 1, n. 7. Fev. 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/emp2.12034>>. Acesso em: 29 mar. 2020.

ZAKI, A. M.; VAN BOHEEMEN, S.; BESTEBROER, T. M.; OSTERHAUS, A. D.; FOUCHIER, R. A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, v. 367, n. 19, p. 1814-1820, 2012.

ZHANG, Y.; LI, J.; ZHAN, Y.; WU, L.; YU, X.; ZHANG, W.; ... & LOU, J. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infection and immunity*, v. 72, n. 8, p. 4410-4415, 2004.

ZHONG, N. S.; ZHENG, B. J.; LI, Y. M.; POON, L. L. M.; XIE, Z. H.; CHAN, K. H.; ... & GUAN, Y. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *The Lancet*, v. 362, n. 9393, p. 1353-1358, 2003.

ZHU, F.; LI, Y. H.; GUAN, X. H.; HOU, L. H.; WANG, W. J.; LI, J. X.; ... & CHEN, W. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*, v. 395, jun. 2020. Disponível em: <www.thelancet.com>. Acesso em: 27 jul. 2020