



Revista Prevenção de Infecção e Saúde

The Official Journal of the Human Exposome and Infectious Diseases Network

ARTIGO ORIGINAL

DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v6i0.10432>

COVID-19: origem, patogênese, transmissão, aspectos clínicos e atuais estratégias terapêuticas

COVID-19: origin, pathogenesis, transmission, clinical aspects and current therapeutic strategies

COVID-19: origen, patogénesis, transmisión, aspectos clínicos y estrategias terapéuticas actuales

Lidiane Pereira de Albuquerque¹, Raniella Borges da Silva², Regina Maria Sousa de Araújo¹

Como citar este artigo:

de Albuquerque LP, da Silva RB, de Araújo RMS. COVID-19: origin, pathogenesis, transmission, clinical aspects and current therapeutic strategies. Rev Pre Infec e Saúde [Internet]. 2020;6:10432. Available from: <https://revistas.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/10432> DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v6i0.10432>

¹ Universidade Federal do Piauí, Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Teresina, Piauí, Brasil.

² Universidade Federal do Piauí, Departamento de Nutrição, Teresina, Piauí, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: In December 2019, the novel 2019 coronavirus disease (COVID-19) in China caused a global outbreak and is a major public health problem; and the World Health Organization declared that COVID-19 constituted an International Public Health Emergency. The objective is to inform about COVID-19, highlighting its history, genomic organization of the novel coronavirus, pathogenesis, diagnosis, clinical manifestations, transmission, control, prevention and current therapeutic strategies. **Outline:** This is a narrative review, in which searches were carried out for articles in the PubMed and Science Direct databases. **Implications:** COVID-19 is highly pathogenic, and no specific treatment or vaccine is currently available. Given these facts, countless countries have adopted extensive control measures to reduce the transmission of the disease from person to person. **Conclusion:** Various studies are underway to identify potential treatments for COVID-19. Currently, controlling the infection is the best way to prevent the spread of the novel coronavirus.

DESCRIPTORS

Coronavirus; Coronavirus Infections; Pandemics.

Autor correspondente:

Lidiane Pereira de Albuquerque
Endereço: Campus Universitário Ministro
Petrônio Portella, SG-8, Ininga
CEP: 64049-550 – Teresina, Piauí, Brasil
Telefone: +55 (86) 3215-5631
E-mail: lidianealbuquerque@ufpi.edu.br

Submetido: 2020-04-21
Aceito: 2020-04-25

INTRODUÇÃO

Doenças respiratórias são uma das principais causas de morbimortalidade para os seres humanos e a maioria dessas estão associadas a quadros infecciosos causados por vírus. Um número significativo de novos vírus respiratórios vem sendo descoberto desde o início do século XXI e estima-se que eles causem 95% das doenças respiratórias em crianças e bebês e cerca de 30-40% nos idosos.¹⁻² Entre os vários vírus respiratórios, destacam-se os coronavírus (CoVs), pois são de grande importância patogênica aos humanos e a outros animais. Geralmente os coronavírus que infectam humanos atingem o trato respiratório superior, onde estão principalmente associados a sintomas de resfriados comuns. No entanto, por serem patógenos oportunistas, também podem afetar o trato respiratório inferior em populações mais vulneráveis, como recém-nascidos, lactentes, idosos e indivíduos imunocomprometidos, causando pneumonia, exacerbações da asma, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), até mesmo a síndrome respiratória aguda grave (SARS ou SRAG) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS).³

Na última década, a emergência e reemergência da gripe aviária (Influenza A H5N1) em 2003, da SARS em 2002, da Influenza A H1N1 em 2009 e da Zika em 2015 geraram muitas dúvidas sobre a função da vigilância epidemiológica. Pandemias têm surgido frequentemente e, desde 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem reconhecido a necessidade de preparação antecipada à emergência de novos patógenos, incluindo doenças ainda desconhecidas com potencial de emergência internacional na lista de prioridades para pesquisa e desenvolvimento no contexto de emergência.⁴

No final de 2019, a COVID-19 (ou doença pelo novo coronavírus 2019) se espalhou rapidamente pela China e depois pelo resto do mundo. Um novo beta coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) foi identificado como patógeno da

COVID-19, desencadeando pneumonia grave e insuficiência pulmonar aguda, inclusive morte. Nos casos existentes, alguns indivíduos com pneumonia desenvolveram SDRA e, em alguns deles, a situação se agravou em um curto período de tempo e foi a óbito por falência múltipla dos órgãos.⁵

É extraordinário o esforço mundial no fornecimento de informações sobre o novo coronavírus. Até o final de março, o novo vírus já era citado em mais de três mil publicações no *PubMed* e no *Science Direct* sobre análises de sequências genômicas, estratégias terapêuticas, patogênese, aspectos clínicos, entre outras abordagens. Esta ação é resultado de uma vigilância internacional sensível, assim como de uma organização no compartilhamento de dados. Enquanto determinados grupos rapidamente se organizam para monitorar casos em tempo real, outros se dedicam na aplicação de modelos estatísticos para acompanhar o novo coronavírus e definir mecanismos de ação. Por outro lado, o crescente uso de mídias sociais, como meio de informação, trouxe também o desafio de monitorar e responder rapidamente os conteúdos falsos que são disseminados nestes canais e que afrontam a ciência, oferecendo riscos desnecessários à saúde.⁶ Pandemia deve ser combatida com conhecimento e com estratégias.

Esta revisão narrativa de literatura traz informações sobre COVID-19, destacando o histórico da doença, organização genômica do novo coronavírus, patogênese, transmissão, manifestações clínicas, diagnóstico, bem como controle, prevenção e atuais estratégias terapêuticas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, na qual foram realizadas buscas nas bases de dados *PubMed* e *Science Direct* voltadas para a publicação de artigos científicos de âmbito nacional e internacional.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CORONAVÍRUS

Coronavírus (Ordem Nidovirales, Família Coronaviridae, Subfamília *Coronavirinae*) são vírus envelopados, com genoma de RNA “positivo” de fita simples e com tamanho aproximado de 26 a 32 Kb, o qual é o maior genoma conhecido para um vírus de RNA. O termo “coronavírus” refere-se à aparência dos vírions de CoV, quando observados em microscopia eletrônica, onde as projeções da membrana do vírus se assemelham a uma “coroa” ou *corona*, em latim.⁷ Os CoVs podem exibir uma sazonalidade bienal típica diferente da que ocorre com outros vírus respiratórios.⁸ Causam principalmente patologias respiratórias e entéricas, com propriedades neurotrópicas e neuroinvasivas em vários hospedeiros, incluindo gatos, porcos, vacas, aves, cães e humanos.⁹ Os *Coronavirinae* são subdivididos em alfa (α), beta (β), gama (γ) e delta (δ) coronavírus. Gama e delta geralmente infectam pássaros, embora alguns deles possam atingir mamíferos; os alfa e os beta coronavírus são conhecidos por infectar seres humanos e outros animais. Os vírus foram inicialmente classificados nesses grupos com base na sorologia, mas atualmente são divididos em agrupamento filogenético.¹⁰

O primeiro coronavírus humano (HCoV), denominado B814, foi isolado em 1965 a partir da secreção nasal de pacientes com resfriado comum.¹¹ Há sete HCoVs conhecidos, dentre eles o SARS-CoV (que causa SARS), o MERS-CoV (que provoca MERS) e o SARS-CoV-2 (vírus responsável pela COVID-19). SARS, MERS e COVID-19 podem ocasionar doenças respiratórias, intestinais, hepáticas e neuronais e podem levar à SDRA, falência múltipla dos órgãos e ao óbito.¹²

SARS-CoV-2

SARS-CoV foi identificado como o agente causador do surto de SARS no final de 2002 em Hong Kong e no sudeste da China. Durante este surto,

houve mais de 8000 casos com 774 mortes, resultando em uma taxa de mortalidade de 10%. O SARS-CoV causa doenças mais graves em neonatos, idosos e indivíduos com doenças preexistentes, com maior incidência de infecção do trato respiratório inferior nestes pacientes. Embora o número de mortes não seja comparável à influenza, AIDS ou hepatite C, o surto de SARS causou preocupação pública mundial e afetou seriamente a economia global. Antes de SARS, os coronavírus eram considerados causadores de infecções respiratórias leves e autolimitadas em humanos.¹³

A transmissão inicial de SARS-CoV de animais para humanos foi investigada nos mercados públicos que vendem animais vivos e levantou-se a hipótese de que o vírus teria chegado à população humana utilizando o civeta de palmeira asiática (*Paradoxurus hermaphroditus*) como hospedeiro intermediário. No entanto, o fato de que um CoV de morcego possa também infectar as vias aéreas humanas sugere que um hospedeiro intermediário entre humanos e morcegos talvez não seja necessário para a transmissão de SARS.¹⁴ Inclusive, o CoV de morcego também utiliza o mesmo receptor que o vírus humano, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), fornecendo evidências adicionais de que o SARS-CoV humano pode ter se originado em morcegos. Embora alguns humanos nos mercados públicos apresentassem evidências sorológicas da infecção por SARS-CoV, antes do surto, eles não apresentavam sintomas aparentes. Portanto, é provável que um vírus intimamente relacionado tenha circulado nos mercados por vários anos antes que uma série de fatores facilitasse sua disseminação em um agrupamento populacional maior.¹⁵

O SARS-CoV se espalhou pelo mundo, com surtos na China, Cingapura, Vietnã, Taiwan e Canadá. Após o surto de 2002, tornou-se evidente que os coronavírus poderiam atravessar barreiras e causar infecções potencialmente fatais em humanos. Portanto, é necessário prestar mais atenção a novos coronavírus. O surgimento contínuo dessas ameaças

virais reemergentes enfatiza a imprevisibilidade desses patógenos e traz desafios ao desenvolvimento de estratégias de controle.¹⁶⁻¹⁷

No final de 2019, um surto de pneumonia causada pelo beta coronavírus (β-CoV) linhagem 2B,¹⁸⁻¹⁹ ocorreu em Wuhan, província de Hubei, China e se espalhou rapidamente pelo mundo. Este coronavírus foi inicialmente nomeado como o novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV) em 12 de janeiro de 2020 pela OMS. Esta organização nomeou oficialmente a doença como *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) e o Grupo de Estudos do Coronavirus do Comitê Internacional propôs nomear o novo coronavírus como SARS-CoV-2, ambos emitidos em 11 de fevereiro de 2020.²⁰ A OMS anunciou, em 30 de janeiro de 2020, que o surto da doença causada pelo novo coronavírus constituiu uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (o mais alto nível de alerta da Organização) conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional. Segundo o relatório publicado no site oficial da OMS, até 25 de abril de 2020, foram confirmados 2.719.897 casos e 187.705 mortes em todo o mundo pela COVID-19.²¹ No Brasil, o Ministério da Saúde confirmou, neste mesmo período, 58.509 casos (maior concentração na Região Sudeste) com 4.016 óbitos, o que representa 6,9% de letalidade.²²

O genoma do SARS-CoV-2 é acondicionado dentro de um capsídeo helicoidal formado pela proteína nucleocapsídeo e envolto por um envelope. Significativamente, SARS-CoV-2 compartilha 79,5% de sua sequência genética com SARS-CoV. Após a identificação e o sequenciamento deste novo vírus, uma extensa pesquisa foi realizada no banco de dados de sequências genéticas GenBank onde, após uma análise comparativa, descobriu-se que o genoma do SARS-CoV-2 apresenta 96% de similaridade com o do coronavírus RaTG13 obtido do morcego *Rhinolophus affinis*. Os morcegos são o reservatório natural de uma ampla variedade de coronavírus, incluindo o SARS-CoV e MERS-CoV.^{15,23}

O período de incubação e a duração do curso da doença pelo SARS-CoV-2 seguem a tendência geral dos outros seis HCoVs. Por um lado, a infecção por SARS-CoV-2 apresenta características mais comuns durante a infecção por HCoVs adquiridos na comunidade, incluindo a apresentação de sintomas inespecíficos, leves ou até inexistentes. Por outro lado, um subconjunto de casos graves da COVID-19 também pode ser visto como no caso da infecção por SARS-CoV. A transmissão entre humanos foi confirmada pela presença de casos entre familiares e profissionais de saúde.²⁴

ORGANIZAÇÃO GENÔMICA, REPLICAÇÃO E PATOGÊNESE

O genoma do CoV codifica quatro principais proteínas estruturais: a *spike* (S), a do envelope (E), a da membrana (M) e a do nucleocapsídeo (N), todas necessárias para produzir uma partícula viral estruturalmente completa; alguns CoVs possuem adicionalmente uma proteína esterase hemaglutinina (HE). Tornou-se claro que alguns CoVs não requerem o conjunto de todas as proteínas estruturais para formar um vírion infeccioso completo, sugerindo que algumas destas proteínas podem ser dispensáveis ou que estes CoVs podem codificar proteínas adicionais com funções compensatórias. Individualmente, cada proteína estrutural desempenha um papel específico na estrutura da partícula viral, mas também está envolvida em outros aspectos do ciclo de replicação.²⁵

A proteína S é uma grande proteína glicosilada transmembrana Tipo 1, responsável pelo reconhecimento do receptor celular, usado pelo vírus, para infectar uma célula-alvo. Durante a infecção de hospedeiros suscetíveis, a proteína S representa um fator de virulência importante, pois está associada à maioria dos efeitos citotóxicos que levam à degeneração das células infectadas. A adaptação ao hospedeiro humano exigiu mutações no domínio de ligação ao receptor da *spike*, o qual medeia a ligação do SARS-CoV à membrana celular, permitindo a entrada das partículas virais nas células do hospedeiro. A proteína E está ancorada ao

envelope viral e tem um papel na morfogênese, no tráfego nas células infectadas e no brotamento do vírion, e parece ser responsável pela curvatura do envelope viral. Esta proteína, durante a infecção às células hospedeiras, pode induzir a resposta ao estresse celular e à apoptose,²⁶⁻²⁷ e pode estar associada à ruptura do epitélio pulmonar e participar da imunopatologia no trato respiratório. A proteína M interage com todas as outras proteínas estruturais virais e, portanto, ajuda a moldar e a manter a estrutura do micro-organismo. Durante a infecção celular, essa proteína pode participar da inibição da resposta do interferon tipo 1 pelas células infectadas e, portanto, influenciar o resultado da infecção e o destino celular após a infecção. A proteína N, associada ao genoma viral, desempenha um papel essencial em encapsulá-lo em um nucleocapsídeo helicoidal dentro da partícula viral. Foi demonstrado que a proteína N do SARS-CoV se localiza parcialmente no nucléolo e desregula o ciclo celular do hospedeiro.²⁸⁻²⁹ A proteína N de diferentes coronavírus também participa na inibição da resposta do interferon tipo 1 pela célula infectada e na indução da apoptose. A esterase hemaglutinina (HE) está presente apenas em β -CoVs. Assim como a proteína S, HE é uma proteína transmembranar Tipo 1 e pode ser importante durante a infecção ou na liberação de partículas virais pelas células infectadas no final da replicação dos β -CoVs.³⁰

Para entender a taxa de disseminação de coronavírus entre humanos, é crucial determinar se o SARS-CoV-2 está sofrendo mutação para melhorar sua ligação aos receptores humanos. Como um vírus de RNA, o SARS-CoV-2 possui variabilidade genética intrínseca, o que resulta em uma alta taxa de mutação. Foi sugerido que qualquer adaptação na sequência SARS-CoV-2 pode torná-lo mais eficiente na transmissão de pessoa para pessoa, bem como pode aumentar sua virulência.³¹

Embora o epitélio das vias aéreas respiratórias represente a primeira linha de defesa contra patógenos, ele pode se tornar alvo de infecção por

diferentes vírus respiratórios. Várias infecções epiteliais, incluindo aquelas que envolvem coronavírus, são autolimitadas e a infecção permanece local, pois o vírus será eliminado pelo sistema imunológico do trato respiratório, com consequências clínicas mínimas. Entretanto, patógenos virais oportunistas, como os HCoVs, podem vencer a resposta imune e causar doenças respiratórias mais graves ou até se espalhar para outros tecidos, incluindo o sistema nervoso central (SNC), onde eles poderiam induzir outros tipos de patologias.³² Os HCoVs estão relacionados molecularmente com a estrutura e modo de replicação com coronavírus neuroinvasivos de outros animais, como o vírus hemaglutinante da encefalomyelite suína (PHEV) e o vírus da hepatite murina em camundongo (MHV).³³

A replicação primária de SARS-CoVs geralmente é confinada às células epiteliais dos tratos respiratório ou gastrointestinal. As células epiteliais são funcionalmente polarizadas. Como os CoVs geralmente se espalham pela via oral ou respiratória, as células epiteliais polarizadas constituem sua primeira barreira natural. Portanto, sua interação com essas células determina em grande parte o resultado da infecção.²⁹

O SARS-CoV infecta principalmente células pulmonares. É capaz de entrar em macrófagos, porém leva a uma infecção abortiva. Apesar disso, a infecção pode induzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias que contribuirão para a progressão da doença. De fato, muitas citocinas e quimiocinas são produzidas e se elevam no soro de pacientes infectados pelo SARS-CoV.²⁰ Há relatos de que, em Wuhan, roedores vendidos em mercados abertos e infectados com SARS-CoV, apresentaram características clínicas semelhantes às da doença humana, incluindo níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias e respostas reduzidas de células T, sugerindo um possível mecanismo imunopatológico da doença.³⁴⁻³⁵

Estudos investigaram o potencial uso de receptores para o novo coronavírus com base no conhecimento sobre o sequenciamento de SARS-CoV. Eles descobriram que a sequência do SARS-CoV-2, que entra em contato direto com o receptor ECA2, é semelhante à do SARS-CoV. Eles afirmaram ainda que uma única mutação aumenta significativamente a capacidade do SARS-CoV-2 de se ligar à ECA2 humana. Após a exposição do hospedeiro a este vírus, este se liga às células que expressam os receptores do vírus, dos quais ECA2 é um dos principais, e o CD209L é um receptor alternativo, porém com uma afinidade muito menor. A proteína S do coronavírus pode se ligar ao receptor ECA2 na superfície das células humanas. Estudos apontam que a afinidade entre ECA2 e o domínio de ligação ao receptor (RBD, na sigla em inglês) do SARS-CoV-2 é 10 a 20 vezes maior que a do RBD do SARS-CoV. Foi relatado que ECA2 é também amplamente expressa no sistema cardiovascular, rins, cérebro e pulmões, proporcionando uma variedade de células suscetíveis ao SARS-CoV-2, além de fornecer uma explicação para o motivo pelo qual alguns pacientes com a COVID-19 morrerem por falência múltipla dos órgãos.

No trato respiratório, a ECA2 é amplamente expressa nas células epiteliais de alvéolos, traqueia, brônquios, glândulas serosas brônquicas, monócitos e macrófagos alveolares. O vírus entra e se replica nessas células. Os vírions maduros são então liberados das células primárias e infectam novas células-alvo. Secreções respiratórias, urina, fezes e suor de pacientes com SARS-CoV-2 contêm partículas virais infecciosas, que podem ser excretadas e contaminar o meio ambiente.³⁶

DIAGNÓSTICO

Teste molecular RT-PCR (Reação em Cadeia de Polimerase da Enzima Transcriptase Reversa) em tempo real é considerado o padrão para o diagnóstico de infecção por coronavírus e detecta o RNA viral em amostras coletadas por *swab* da cavidade nasal e orofaringe, nasofaringe ou até de vias aéreas

inferiores. Atualmente, é o método de referência nacional para confirmar a COVID-19, porém tem como desvantagens o tempo necessário entre coletar a amostra e divulgar o resultado, além da imprescindibilidade de uma infraestrutura laboratorial e de profissionais qualificados para sua realização. O RT-PCR permanece sendo o teste de escolha para pacientes sintomáticos na fase aguda.³⁷ O Ministério da Saúde recomenda que o teste seja coletado entre o 3º e 7º dias de sintomas, quando a carga viral é maior, podendo ser coletado até o 10º dia. Após o sétimo dia, a positividade do RT-PCR começa a cair, chegando a 45% entre os dias 15 e 39. Possui alta sensibilidade e especificidade, especialmente nos primeiros dias de sintomas. No entanto, alguns aspectos podem revelar um resultado negativo em um indivíduo infectado, eis alguns: 1) quantidade insuficiente de amostra, 2) amostra coletada em uma fase muito precoce ou tardia da doença, 3) a amostra não ter sido manuseada adequadamente, 4) razões inerentes ao teste, como mutação do vírus ou inibição de PCR. Há casos (alta suspeita clínica com resultado negativo) em que o teste deve ser repetido com materiais de amostras de vias respiratórias inferiores. Nos casos de SRAG, é aconselhado aproveitar a mesma amostra já com RNA extraído para investigar outros vírus respiratórios.³⁸

Os testes imunológicos (teste rápido, ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* - e imunofluorescência) revelam anticorpos IgG (imunoglobulina G) e IgM (imunoglobulina M) para o novo coronavírus em pacientes com infecção atual ou pregressa. Em estudos com outros coronavírus, o IgM tornou-se detectável a partir de três a seis dias após a infecção, o IgG a partir de oito dias e ambos se mantiveram positivos mesmo após a resolução da infecção. Estudos revelaram que a presença de anticorpos aumenta rapidamente após o sétimo dia de COVID-19, chegando a estar presente entre o 8º e 14º dia em 89% dos pacientes para anticorpos totais, 73,3% para IgM e 54,1% para IgG. Após o 15º dia de doença, a presença de anticorpos totais chega a

100%. Somente estes testes sorológicos, principalmente o IgG, permitem dizer qual o percentual da população foi infectado, mas sem ficar doente.³⁹

Os testes rápidos expõem resultados em poucos minutos e não exigem infraestrutura laboratorial para a sua aplicação. Eles utilizam amostras de sangue capilar ou venoso. É considerado um teste qualitativo para triagem e auxílio diagnóstico.⁴⁰ É importante salientar que estes testes apresentam limitações e a principal delas é que precisa ser realizado, de forma geral, a partir do 8º dia do início dos sintomas.

O uso dos testes imunológicos pode determinar a prevalência de infecções por SARS-CoV-2 durante a epidemia e, para isso, poderiam ser feitas testagens de vizinhanças por amostragem. Além disso, poderão ser utilizados para identificar pacientes com alta suspeita clínica para COVID-19, porém com RT-PCR negativo. Importante destacar que resultados negativos não excluem a infecção pelo novo coronavírus e resultados positivos não podem ser usados como evidência absoluta da doença. O resultado deve ser interpretado com auxílio dos dados clínicos e outros exames laboratoriais confirmatórios.³⁹

No momento, o Brasil conta com recursos para teste de RT-PCR em tempo real para SARS-CoV-2 para os casos de SARS hospitalizados, sendo indicada a coleta de amostras de 100% dos casos.³⁸ O Ministério da Saúde pretende disponibilizar gradativamente testes sorológicos para detectar anticorpos contra SARS-CoV-2 aos serviços de saúde, orientando a sua realização em pessoas sintomáticas que se enquadrem em uma das seguintes categorias: 1) trabalhadores de serviços de saúde em ação, 2) trabalhadores de serviços de segurança pública em ação, 3) pessoas com diagnóstico de SRAG que resida no mesmo domicílio de um profissional de saúde em ação. A coleta da amostra de sangue deverá ocorrer a partir do 8º dia de sintomas e 72h após o desaparecimento dos sintomas, a fim de evitar a circulação de pessoas sintomáticas e a

transmissibilidade do vírus. Isto se deve à evidência de redução importante da carga viral após 72 horas do fim dos sintomas.³⁸

A OMS emitiu recomendações sobre a segurança nos laboratórios ao testarem amostras de pacientes suspeitos de infecção pelo novo coronavírus. As diretrizes recomendam que a manipulação de amostras potencialmente infecciosas seja feita em gabinetes de biossegurança, se houver potencial de respingos ou geração de gotículas ou aerossóis. A cultura viral deve ser feita em laboratório de segurança nível 3 (NB3).²¹

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da COVID-19 são diversas, variando de estado assintomático à síndrome do desconforto respiratório agudo e disfunção múltipla dos órgãos. Os sintomas geralmente aparecem 2-14 dias após a exposição viral; são eles: febre (88,7%), tosse (67,8%), fadiga (38,1%), produção de escarro (33,4%), falta de ar (18,6%), dor na garganta (13,9%) e dor de cabeça (13,6%). Outras características relevantes em alguns casos são infecção do trato gastrointestinal, fígado, rim e cérebro. Dano alveolar difuso, proliferação de células epiteliais e aumento de macrófagos são observados na infecção pulmonar por SARS-CoV.^{12,42} Diarreia e conjuntivite também têm sido notificadas em alguns pacientes.⁴¹ Segundo a OMS, a maioria dos pacientes com COVID-19 (cerca de 80%) podem ser assintomáticos e cerca de 20% dos casos podem demandar atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória.²¹

A pneumonia é um dos sintomas mais graves e pode evoluir rapidamente para a síndrome do desconforto respiratório agudo. Idosos e aqueles com comorbidades (hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, doença cardiovascular) tendem a desenvolver mais rapidamente a SDRA, choque séptico, acidose metabólica e disfunção da coagulação, chegando a óbito. Cerca de 20 a 30% destes tipos de pacientes necessitam de cuidados

intensivos e de ventilação mecânica. Nos resultados dos exames laboratoriais, os pacientes graves apresentam níveis significativamente maiores de neutrófilos, uremia e creatinina, além do agravamento da linfocitopenia. Ademais, os fatores inflamatórios IL-6, IL-10, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) aumentam, indicando o *status* imunológico dos pacientes.^{12,42}

O tempo médio entre o início dos sintomas e a dispneia tem sido de cinco dias, a hospitalização, sete dias e a SDRA, oito dias. As complicações observadas incluem lesão pulmonar aguda, choque e lesão renal aguda. A recuperação inicia-se na 2ª ou 3ª semana após a manifestação dos sintomas. A duração média da permanência hospitalar naqueles que se recuperaram tem sido de dez dias. Complicações graves e óbito são mais comuns em idosos e em indivíduos com comorbidades subjacentes (50% a 75% dos casos fatais). A prevalência para diabéticos foi de 20% e de hipertensos, 30%, nos primeiros casos analisados quanto a fatores de risco para doença grave.¹²

Além disso, em relação aos estudos laboratoriais, os pacientes também podem apresentar níveis elevados de transaminases e troponina I, relatados em doentes que apresentaram insuficiência cardíaca como complicação da COVID-19. Reagentes de fase aguda, como proteína C reativa e taxa de sedimentação de eritrócitos foram elevados, porém com procalcitonina negativa na maioria dos casos, exceto naqueles que desenvolvem infecções bacterianas secundárias.²⁰

Durante a gestação, as informações precisas sobre o quadro clínico e os resultados perinatais após a infecção por COVID-19 ainda são restritos. É conhecido que a família do SARS-CoV pode acarretar em restrição de crescimento intrauterino, parto prematuro, aborto e morte da mãe. Portanto, uma avaliação bimestral por profissionais de saúde especializados é fundamental para a verificação de complicações no decorrer da gravidez.⁴³ Atualmente, pacientes pediátricos mostraram um curso mais

benigno, no entanto já foram registrados ao menos dois casos de morte na China - a de um bebê de 10 meses e a de um garoto de 14 anos de idade.⁴⁴ Nesse grupo de idade, os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentarem febre, tosse seca, fadiga, sintomas do trato respiratório superior (como congestão nasal e rinorreia), além de sintomas gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia e dor abdominal), os quais são vistos com maior frequência em comparação aos adultos. A progressão para pneumonia ocorre em alguns casos; no entanto, os casos pediátricos são escassos para fazer novas reivindicações quanto ao risco de complicações e morte.²⁰

TRANSMISSÃO, PREVENÇÃO E CONTROLE

O contágio do SARS-CoV-2 não está totalmente elucidado até o presente momento. As características epidemiológicas e clínicas indicam que o surto de COVID-19 é diferente do SARS de 2002. Presume-se que este vírus seja transmitido de pessoa para pessoa através da tosse, espirro e/ou durante a aerossolização. No entanto o vírus está presente nas fezes de indivíduos contaminados, e a transmissão oral-fecal, em decorrência da contaminação da água e/ou alimentos pelas fezes, bem como seu carregamento através das mãos, tem sido reportada.⁴⁵ Acredita-se que pessoas assintomáticas são fontes potenciais de infecção pelo novo coronavírus, sendo um dos motivos pelos quais a estratégia de controle baseada no isolamento dos pacientes não foi muito bem-sucedida.⁴⁶

Estudos demonstraram cargas virais mais elevadas na cavidade nasal quando comparadas à garganta e sem diferença na carga viral entre pessoas sintomáticas e assintomáticas. Os pacientes podem ser infecciosos enquanto durarem os sintomas e até durante a recuperação clínica. O vírus pode permanecer viável nas superfícies por dias em condições atmosféricas favoráveis, mas é destruído rapidamente por desinfetantes comuns como hipoclorito de sódio e peróxido de hidrogênio.⁴⁷

Atualmente, o único método aceito para prevenir a transmissão é driblar a exposição ao coronavírus de acordo com as seguintes orientações: 1) regularmente, higienizar as mãos com água e sabão ou com álcool 70% e poupar encostar as mãos não lavadas no nariz, na boca e nos olhos; 2) manter-se, pelo menos, a um metro de distância de outras pessoas; 3) exercitar a etiqueta da tosse (caso não tenha disponível lenço descartável, tossir ou espirrar no antebraço ao invés das mãos, que são importantes veículos de contaminação); 4) buscar ajuda médica caso apresentar febre, tosse e dificuldade em respirar.⁴⁵

O uso indiscriminado de máscara pode causar uma falsa sensação de segurança, levando a população a negligenciar medidas simples de prevenção, como por exemplo a higienização das mãos. Antes de utilizar a máscara facial, é importante seguir as boas práticas de uso, remoção e descarte, bem como lavar bem as mãos com água e sabão ou álcool em gel a 70%. O Ministério da Saúde divulgou que o uso de máscaras de pano pode ser um método de restrição importante quando combinado aos outros cuidados de higiene anteriormente mencionados.⁴⁵

O maior risco da COVID-19 é a transmissão aos profissionais de saúde. No surto de SARS em 2002, 21% das pessoas afetadas eram profissionais de saúde. É importante proteger estes trabalhadores para garantir a continuidade dos cuidados e impedir a transmissão da doença a outros pacientes. Estes devem ser colocados em salas separadas. Salas, superfícies e equipamentos devem sofrer descontaminação regular, de preferência com hipoclorito de sódio. Devem ser tomadas precauções de transmissão no ar durante procedimentos de geração de aerossóis, como intubação, sucção e traqueostomia. Os pacientes podem receber alta do isolamento uma vez que não estão febris por pelo menos 3 dias e têm dois testes moleculares negativos consecutivos no intervalo de amostragem de um dia. No nível da comunidade, as pessoas devem evitar

áreas lotadas e adiar viagens não essenciais para lugares com transmissão contínua.³⁶

Várias propriedades do novo coronavírus dificultam a prevenção, ou seja, características inespecíficas da doença, a infecciosidade mesmo antes do início dos sintomas no período de incubação, transmissão por pessoas assintomáticas, longo período de incubação, duração prolongada da doença e transmissão mesmo após a recuperação clínica. Recomenda-se o isolamento domiciliar para casos confirmados com doença leve ou suspeitos. A ventilação em casa deve ser adequada com luz solar para permitir a destruição do vírus.⁴⁸

O esforço global para a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas em resposta à pandemia da COVID-19 é sem precedentes em termos de escala e velocidade. Com base na urgência no cenário atual, estratégias seguras e eficazes de vacinação estão em desenvolvimento para controlar o risco contínuo e o futuro de epidemias ou pandemias.⁴⁹ É concebível que algumas plataformas de vacina possam ser mais adequadas a subtipos específicos de população (como idosos, crianças, mulheres grávidas ou pacientes imunocomprometidos). Há uma indicação de que a vacina poderia estar disponível, sob uso de emergência ou protocolos semelhantes, até o início de 2021. Isso representaria uma mudança fundamental no caminho tradicional de desenvolvimento da vacina, que leva em média 10 anos, mesmo em comparação com o cronograma acelerado de cinco anos para o desenvolvimento da primeira vacina contra o Ebola e exigirá novos paradigmas de desenvolvimento de vacinas que envolvam, por exemplo, a capacidade de fabricação em larga escala.⁵⁰ Mesmo que ainda não haja vacina específica para o SARS-CoV-2, é aconselhável que a população mantenha o calendário vacinal em dia para que sejam evitadas infecções que possam ser confundidas com a COVID-19 ou que possam debilitar o organismo e acentuar uma possível infecção por esse agente.⁵¹

Uma característica marcante do cenário de desenvolvimento de vacinas para COVID-19 é a variedade de plataformas de tecnologia que estão sendo avaliadas, incluindo ácidos nucleicos (DNA e RNA), partículas semelhantes a vírus, peptídeo, vetor viral (replicante e não replicante), proteína recombinante, abordagens de vírus vivo atenuado e vírus inativado. Para avaliar a eficácia da vacina, modelos animais específicos para COVID-19 estão sendo desenvolvidos, incluindo camundongos transgênicos, *hamsters*, furões e primatas não humanos. São necessárias medidas de contenção no nível de biossegurança 3 para estudos em animais que envolvam desafios com vírus vivo, e é provável que a demanda por esses recursos exija coordenação internacional para garantir a disponibilidade de capacidade laboratorial suficiente.⁵⁰

O Ministério da Saúde tem adotado medidas para conter o avanço do contágio pelo SARS-CoV-2, organizando os serviços de saúde para o atendimento de pacientes com sintomas suspeitos ou que tenham diagnóstico positivo para a COVID-19, bem como na capacitação desse atendimento. Dentre estas medidas constam o Plano de Contingência Nacional para Infecção Humana pelo novo coronavírus, o Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde e a Nota Informativa nº 6/2020 - DAF/SCTIE/MS.^{38,45}

TRATAMENTO

Pacientes com sintomas suspeitos ou confirmados com COVID-19 devem ser tratados em hospitais que apresentem condições adequadas de isolamento e proteção. É interessante organizar grupos de gravidade, com bases que permitem orientar corretamente o paciente, aprimorando o uso dos leitos, evitando a superlotação dos hospitais e o aumento da propagação da infecção. A deliberação de admissão e alta na Unidade de Tratamento Intensivo deve ser discutida diariamente em colaboração com infectologistas.^{48,52}

O tratamento para a COVID-19 inclui opções para o controle da febre, dor, tosse seca e náusea. Assim, aconselha-se o uso de analgésicos, expectorantes, e antieméticos sempre que houver indicação clínica, respeitando a condição clínica do paciente e as contraindicações. Para conter a febre, recomenda-se dipirona ou paracetamol. Seguindo o pronunciamento de autoridades sanitárias francesas, a OMS recomendou, inicialmente, evitar o uso de ibuprofeno em pacientes com COVID-19, com base no mecanismo de replicação do SARS-CoV-2 e, posteriormente, a OMS voltou atrás nessa recomendação.⁵³ Pacientes que usam ibuprofeno constantemente não devem interromper o tratamento sem uma recomendação médica. Para pacientes com dispneia, tosse e dificuldade respiratória sugere-se o uso de anticolinérgicos (brometo de ipratrópio, por exemplo) devido ao aumento da secreção das vias respiratórias. Em pacientes com distúrbio na coagulação pode-se utilizar um anticoagulante para reduzir o risco de tromboembolismo. As terapias farmacológicas auxiliares devem seguir as orientações de bula e respeitar as eventuais contraindicações. Ademais, é importante garantir a adequada suplementação energética, incentivando a ingestão de dieta adaptada às necessidades do paciente. Uma dieta líquida, com o auxílio de uma sonda, pode ser adotada quando o paciente não puder ingerir alimentos na rotina oral.⁴⁸

Considerando os resultados adversos da atual pandemia de COVID-19, é necessário desenvolver estratégias terapêuticas eficazes para lidar com a falta de medicamentos efetivos e a alta taxa de mortalidade. No momento atual, não há comprovações que indiquem uma terapia farmacológica específica para a COVID-19. Desde dezembro de 2019, diversas pesquisas vêm sendo realizadas com o intuito de desenvolver estratégias terapêuticas para o tratamento desta doença. Dentre as estratégias utilizadas destacam-se: terapia antiviral (análogos de nucleosídeos com atividade antiviral, antivirais de amplo espectro e inibidores de

protease) e imunoterapia.⁵⁴ Drogas antivirais e tratamento com corticosteroides, comumente usados na prática clínica, incluindo inibidores da neuraminidase (oseltamivir, peramivir, zanamivir, etc), ganciclovir e ribavirina, bem como metilprednisolona para vírus influenza, estão sendo investigados para o tratamento da COVID-19. A cloroquina é um medicamento com potencial para tratar COVID-19. Por muitos anos, tem sido utilizada para o tratamento da malária, com um mecanismo que não é bem conhecido contra algumas infecções virais. Vários mecanismos possíveis são investigados: a cloroquina pode inibir as etapas dependentes de pH da replicação de vários vírus, com um efeito potente na infecção e na disseminação por SARS. Adicionalmente, a cloroquina tem efeitos imunomoduladores, suprimindo a produção/liberação de TNF- α e IL-6. Também funciona como uma nova classe de inibidor de autofagia, interferindo na infecção e na replicação virais. Vários estudos descobriram que a cloroquina interfere na glicosilação dos receptores celulares do SARS-CoV e funciona nos estágios de entrada e pós-entrada da infecção pelo novo coronavírus nas células Vero E6. Foi comprovado que uma combinação de remdesivir e cloroquina inibe efetivamente o SARS-CoV-2 recentemente emergido *in vitro*.⁴²

O tratamento com remdesivir sozinho ou em combinação com cloroquina ou interferon beta foi considerado eficaz contra a infecção pela COVID-19. Essa estratégia ainda não causou efeitos colaterais evidentes. No entanto, são necessárias mais investigações para confirmar os impactos do remdesivir. Como os coronavírus compartilham os principais elementos genômicos, alvos terapêuticos comuns podem ser de maior importância. Agentes terapêuticos direcionados a nucleotídeos, ácidos nucleicos virais e enzimas/proteínas envolvidas na replicação e na transcrição de coronavírus podem ser estratégias promissoras para o tratamento de doenças por coronavírus. A proteína S é um importante alvo

para agentes antivirais, devido ao seu papel vital na interação entre o vírus e o seu receptor celular.⁴²

Existem candidatos antivirais que exibem apenas um espectro restrito de atividade, pois são eficazes apenas em doses terapêuticas extraordinariamente altas causando efeitos colaterais graves ou supressão imunológica. *In vitro*, o interferon beta é parcialmente eficaz contra o novo coronavírus. Os interferons, em combinação com a ribavirina, pode ter atividade aumentada *in vitro* quando comparados aos interferons isolados contra alguns coronavírus; no entanto, a eficácia dessa combinação *in vivo* requer avaliação adicional.⁵⁵

Uma característica interessante do plasma de pacientes recuperados é a presença de anticorpos ativos e, assim, transferir o plasma de pessoas recuperadas da COVID-19 para indivíduos infectados pode aumentar a imunidade contra o SARS-CoV-2. Anticorpos monoclonais que podem inibir a ligação do receptor célula-vírus e interromper a fusão célula-vírus foram desenvolvidos.⁵⁶ A combinação de dois ou mais anticorpos monoclonais pode ser adequada para a recuperação mais rápida dos pacientes. Por fim, peptídeos antivirais direcionados a diferentes regiões da proteína S, também devem ser considerados contra a COVID-19.⁵⁷ A imunoterapia é considerada um método eficaz para o tratamento clínico de doenças infecciosas. O uso de anticorpos monoclonais é uma nova era na prevenção de doenças infecciosas que supera muitos inconvenientes associados à terapia com soro e preparações de imunoglobulinas intravenosas em termos de especificidade, pureza, baixo risco de contaminação e segurança de patógenos transmitidos pelo sangue. Os anticorpos monoclonais são uma classe versátil de produtos farmacêuticos que foram utilizados com sucesso pela indústria farmacêutica, o que pode fornecer uma intervenção terapêutica eficiente com um tratamento altamente específico contra uma doença específica.¹²

CONCLUSÃO

A atual pandemia do COVID-19 é claramente um problema internacional de saúde pública. Houve rápidos avanços no que sabemos sobre o patógeno, mas estudos adicionais são necessários para fornecer um entendimento profundo da replicação, patogênese e propriedades biológicas usando genética reversa e técnicas moleculares relacionadas. Essas investigações ajudarão no controle e na

prevenção da pneumonia mediada por SARS-CoV-2 e de futuras doenças emergentes.

Há vários estudos em andamento com o objetivo de descobrir potenciais tratamentos para esta enfermidade. Atualmente, a intervenção eficaz nas medidas de controle da infecção é a melhor maneira de impedir a disseminação do SARS-CoV-2.

RESUMO

Introdução: Em dezembro de 2019, a doença do novo coronavírus 2019 (COVID-19), na China, causou um surto global e é um grande problema de saúde pública; e a Organização Mundial de Saúde declarou que COVID-19 constituiu uma Emergência de Saúde Pública Internacional. O objetivo é informar sobre COVID-19, destacando o seu histórico, organização genômica do novo coronavírus, patogênese, diagnóstico, manifestações clínicas, transmissão, controle, prevenção e atuais estratégias terapêuticas. **Delineamento:** Trata-se de uma revisão narrativa, na qual foram realizadas buscas de artigos nas bases *PubMed* e *Science Direct*. **Implicações:** COVID-19 é altamente patogênica e nenhum tratamento específico ou vacina estão atualmente disponíveis. Diante desses fatos, inúmeros países adotaram medidas extensivas de controle para reduzir a transmissão da doença de pessoa para pessoa. **Conclusão:** Várias pesquisas estão em andamento no intuito de identificar potenciais tratamentos para COVID-19. Atualmente, controlar a infecção é a melhor maneira de impedir a disseminação do novo coronavírus.

DESCRITORES

Coronavírus; Infecções por Coronavírus; Pandemias.

RESUMEN

Introducción: En diciembre de 2019, la nueva enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19), em China, causó un brote global y es un gran problema de salud pública; y la Organización Mundial de la Salud declaró que COVID-19 constituía una emergencia internacional de salud pública. El objetivo es informar sobre COVID-19, destacando su historia, organización genómica del nuevo coronavirus, patogénesis, diagnóstico, manifestaciones clínicas, transmisión, control, prevención y estrategias terapéuticas actuales. **Delineación:** Es una revisión narrativa, en la que se realizaron búsquedas de artículos en las bases de datos *PubMed* y *Science Direct*. **Implicaciones:** COVID-19 es altamente patógeno y actualmente no hay un tratamiento específico o vacuna disponible. Dados estos hechos, numerosos países han adoptado amplias medidas de control para reducir la transmisión de la enfermedad de persona a persona. **Conclusión:** Se están realizando varias investigaciones para identificar posibles tratamientos para COVID-19. Actualmente, controlar la infección es la mejor manera de prevenir la propagación del nuevo coronavirus.

DESCRIPTORES

Coronavírus; Infecciones por Coronavírus; Pandemias.

REFERÊNCIAS

- Li YH, Hu CY, Wu NP, Yao HP, Li LJ. Molecular characteristics, functions, and related pathogenicity of MERS-CoV proteins. *Engineering* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Apr 12]; 5(5):940–947. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.11.035>
- Rodriguez-Morales AJ, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Sah R, Dhama K, Paniz-Mondolfi A, et al. Genomic epidemiology and its importance in the study of the COVID-19 pandemic. *Infez Med* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Apr 13]; 28(2):139–142. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2491-9>
- Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Apr 13]; 23(1):214. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2491-9>
- Cousins S. WHO hedges its bets: the next global pandemic could be disease X. *BMJ* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Apr 13]; 361:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2015>
- Grange ES, Neil EJ, Stoffel M, Singh AP, Tseng E, Resco-Summers K, et al. Responding to COVID-19: The UW medicine information technology services experience. *Appl Clin Inform* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 10]; 11(2):265–275. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709715>
- Lana RM, Coelho FC, Gomes MFC, Cruz OG, Bastos, LS, Villela, DAM, et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Apr 10]; 36(3):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00019620>
- Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* [Internet]. 2006 Mar [cited 2020 Apr 10]; 66:193–292. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
- Vabret A, Mourez T, Gouarin S, Petitjean J, Freymuth F. An outbreak of coronavirus OC43 respiratory infection in Normandy, France. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003 Apr [cited 2020 Apr 10]; 36:985–989. Available from: <https://doi.org/10.1086/374222>
- Talbot PJ, Desforgues M, Brison E, Jacomy H. Coronaviruses as encephalitis-inducing infectious agents. In: Tkachev, S. (Ed.), *Non-flavivirus Encephalitis*. In-Tech; 2011. p. 185–202. Available from: <https://doi.org/10.5772/24967>
- Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 Apr 13]; 23:130–137. Available from: <https://doi.org/10.1111/resp.13196>
- Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med* [Internet]. 1966 Jan [cited 2020 Apr 13]; 121:190–193. Available from: <https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734>
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Apr 13]; 92(4):418–423. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Keogh-Brown MR, Smith RD. The economic impact of SARS: how does the reality match the predictions? *Health Policy* [Internet]. 2008 Oct [cited 2020 Apr 13]; 88:110–120. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2008.03.003>

14. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and Coronaviruses. *Viruses* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Apr 15]; 11:41–51. Available from: <https://doi.org/10.3390/v11010041>
15. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Apr 15]; 395:565–574. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
16. Demurtas OC, Massa S, Illiano E, Martinis DD, Chan PKS, Bonito PD, et al. Antigen production in plant to tackle infectious diseases flare up: the case of SARS. *Plant Sci* [Internet]. 2016 Feb [cited 2020 Apr 15]; 7(54):1–12. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00054>
17. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019 Mar [cited 2020 Apr 15]; 17:181–192. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
18. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 18]; 11:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1111/dth.13298>
19. Yan Y, Chen H, Chen L, Cheng B, Diao P, et al. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for healthcare workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 18]; 13:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/dth.13310>
20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Apr 18]; 395:497–506. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
21. World Health Organization (WHO). Advice on the use of masks in the community, during home care and in healthcare settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. Geneva: WHO; 2020.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil. Painel Geral. Brasília: MS; 2020. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
23. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Commentary Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 18]; 27(3):325–328. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>
24. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically-Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Apr 23]; 181(2):271–280. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.05>
25. Brison E, Jacomy H, Desforges M, Talbot PJ. Novel treatment with neuroprotective and antiviral properties against a neuroinvasive human respiratory virus. *J Virol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Apr 18]; 88(3):1548–1563. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.02972-13>
26. Ruch TR, Machamer CE. The coronavirus E protein: assembly and beyond. *Viruses* [Internet]. 2012 Mar [cited 2020 Apr 18]; 4(3):363–382. Available from: <https://doi.org/10.3390/v4030363>
27. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdia-Baguena C, Jimenez-Guardeno JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog* [Internet]. 2014 May [cited 2020 Apr 18]; 10(5). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004077>
28. Jimenez-Guardeno JM, Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, Castano-Rodriguez C, et al. The PDZ-binding motif of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein is a determinant of viral pathogenesis. *PLoS Pathog* [Internet]. 2014 Aug [cited 2020 Apr 20]; 10(8):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004320>
29. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Apr 20]; 11(1):5969. Available from: <https://doi.org/10.3390/v11010059>
30. Ng OW, Keng CT, Leung CSW, Peiris JSM, Poon LLM, Tan YJ. Substitution at aspartic acid 1128 in the SARS coronavirus spike glycoprotein mediates escape from a S2 domain-targeting neutralizing monoclonal antibody. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jul [cited 2020 Apr 22]; 9(7):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102415>
31. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 22]; 55(3):105924. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
32. Enjuanes L, Zuniga S, Castano-Rodriguez C, Gutierrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Molecular basis of coronavirus virulence and vaccine development. *Adv Virus Res* [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Apr 22]; 96:245–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.003>
33. Brian DA, Baric RS. Coronavirus genome structure and replication. *Curr Top Microbiol Immunol* [Internet]. 2005 [cited 2020 Apr 22]; 287:1–30. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
34. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* [Internet]. 2003 May [cited 2020 Apr 22]; 361(9371):1767–1772. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13412-5)

35. Spiegel M, Schneider K, Weber F, Weidmann M, Hufert FT. Interaction of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus with dendritic cells. *J Gen Virol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2020 Apr 22]; 87(7):1953–1960. Available from: <https://doi.org/10.1099/vir.0.81624-0>
36. Phadke M, Saunik S. Use of angio-tensin receptor blockers such as Telmisartan, losartan in n-CoV Wuhan corona virus. Rapid response. *The BMJ* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Apr 20]; 368, m406. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m406>
37. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections: the state of the art. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 20]; 30; 9:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Coronavírus COVID-19: protocolo de manejo clínico do Novo Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde: versão 6. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. Available from: <https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/pdf/37>
39. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
40. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; [updated 10 Apr 2020, cited 14 Apr 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>
41. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Apr 20]; 368:m606. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>
42. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Apr 20]; 323(11):1061–1069. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
43. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 22]; 395(10226):809–815. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
44. Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *CLINICS* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Apr 22]; 75:e1894. Available from: <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1894>
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (COE-nCoV). 2020. Especial: doença pelo Coronavírus 2019. Boletim Epidemiológico. Brasília: MS; 2020. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/06/2020-04-06-BE7-Boletim-Especial-do-COE-Atualizacao-da-Avaliacao-de-Risco.pdf>
46. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 20]; 382:970–971. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
47. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Apr 18]; 382:1177–1179. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>
48. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Apr 18]; 7(1):4–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
49. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 19]; 63(3):364–74. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
50. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Román RG, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature* [Internet]. 2020 May [cited 2020 Apr 20]; 19(5):305–306. Available from: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
51. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2020 Apr 20]; 7(1):11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
52. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Apr 20]; 46:579–582. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz544>
53. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2020 Apr 20]; 8:1–10. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)

54. Kang S, Peng W, Zhu Y, Lu S, Zhou M, Lin W, et al. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jun 01]; 55: 105950. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105950>
55. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, Bouchama A, Hayden FG, Al-Omari A, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Apr 17]; 4(709). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1490-9>
56. Both L, Banyard AC, Dolleweerd CV, Wright E, Ma JK-C, Fooks AR. Monoclonal antibodies for prophylactic and therapeutic use against viral infections. *Vaccine* [Internet]. 2013 Mar [cited 2020 Apr 17]; 31(12):1553–1559. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.025>
57. Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen KY. Coronaviruses-drug Discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2016 May [cited 2020 Apr 14]; 15:327–347. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>

COLABORAÇÕES

LPA: Contribuições significativas à concepção e delineamento, redação do artigo, revisão crítica substancial do seu conteúdo e aprovação final da versão a ser publicada. RBS: Levantamento e interpretação dos dados. RMSA: Contribuições significativas à concepção e delineamento, análise da redação do artigo e aprovação final da versão a ser publicada. Todos os autores concordam e se responsabilizam pelo conteúdo dessa versão do manuscrito a ser publicada.

AGRADECIMENTOS

A todos os profissionais de saúde que estiveram na linha de frente ao combate da COVID-19.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Materiais comumente registrados e aceitos na comunidade científica nas plataformas *Science Direct* e *PubMed*.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não se aplica.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesses a declarar.