

PANDEMIA DE COVID-19 POR SARS-CoV-2: o que sabemos até agora?

COVID-19 PANDEMIC BY SARS-CoV-2: what do we know?

Patrícia Santos Barbosa¹

Winnie Caroline Moraes Rodrigues¹

Thalia Ribeiro Moreira¹

Matheus Felipe Basei¹

Oberdan Tobias Arnhold¹

Alana Silva de Souza¹

Aline Francieli Paz da Rosa¹

Milena Silveira Tressoldi¹

Camilla Lazzaretti²

Resumo

O SARS-CoV-2 é um vírus da famílias *Coronaviridae* e o causador da COVID-19, um distúrbio do trato respiratório inferior e superior. Já afetou mais de quatorze milhões de pessoas pelo mundo com 500 mil mortes até o momento e sua transmissão se dá através de gotículas de secreções respiratórias contaminadas. Em dezembro de 2019 houve seu surgimento na cidade de Wuhan, na China. O objetivo do presente estudo foi revisar dados publicados até junho de 2020 sobre o SARS-CoV-2. O presente estudo é uma revisão narrativa da literatura, no qual foram utilizadas as bases de dados para pesquisa de estudos: “PubMed”, “Scielo (Scientific Electronic Library Online)” e “Google Acadêmico”. Os descritores utilizados foram: “Coronavírus”, “SARS-CoV-2”, “COVID-19” e “Síndrome Respiratória Aguda Grave”. Os resultados demonstram que estudos genômicos comparativos entre o SARS-CoV-2 e outros coronavírus já conhecidos indicam sua similaridade molecular, o que aponta que este agente

¹ Aluno do curso de Biomedicina do Centro Universitário Cenecista de Osório (UNICNEC);

² Doutora (2016) e Mestre (2011) em Ciências Biológicas: Neurociências pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

patogênico é resultado de uma seleção natural, e não foi originado em laboratório. O SARS-CoV-2 possui alta afinidade ao receptor humano ACE2 (*angiotensin-converting enzyme*), no qual se liga e entra nas células do trato respiratório. Em indivíduos saudáveis, a infecção é neutralizada com sucesso pela resposta imune do hospedeiro. Porém, alguns pacientes são acometidos com uma resposta imune exacerbada e ineficaz contra o vírus. Esses indivíduos apresentam quadros de hipercitocinemia, que gera queda da pressão arterial e dano a outros órgãos podendo ocasionar o óbito do paciente. Desse modo, o prognóstico da infecção varia de acordo com fatores de risco dos indivíduos acometidos e o diagnóstico eficiente aliado a uma terapêutica adequada é essencial para a sobrevivência e isolamento de pessoas infectadas. Contudo, ainda não há medicamentos ou vacina contra o patógeno. Até o presente momento, a única ferramenta disponível contra o vírus é o distanciamento social, que objetiva diminuir a transmissão comunitária do mesmo.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; ACE-2; Trato Respiratório.

Abstract

SARS-CoV-2 is a virus of the *Coronaviridae* family which causes the COVID-19, a disorder of the lower and upper respiratory tract. It has already affected more than fourteen million people worldwide with 500,000 deaths to date. Transmission occurs through droplets of contaminated respiratory secretions. Its emergence began in December 2019 in the city of Wuhan, in China. The aim of the present study was to review data published until June 2020 on SARS-CoV-2. The present study is a narrative review of the literature, in which the databases for research of studies were used: "PubMed", "SciELO (Scientific Electronic Library Online)" and "Google Scholar". The descriptors used were: "Coronavirus", "SARS-CoV-2", "COVID-19" and "Severe Acute Respiratory Syndrome". The results demonstrate that comparative genomic studies between SARS-CoV-2 and other known coronaviruses indicate their molecular similarity, which points out that this pathogen is the result of natural selection, and was not originated in the laboratory. SARS-CoV-2 has a high affinity for the human ACE2

receptor (angiotensin-converting enzyme), in which it binds and enters the cells of the respiratory tract. In healthy individuals, the infection is successfully neutralized by the host's immune response. However some patients are affected with an exacerbated and ineffective immune response against the virus. These individuals present with hyperkitemia, with decreased blood pressure and damage in other organs which can cause the patient's death. Thus, the prognosis of the infection varies according to the risk factors of the affected individuals and an efficient diagnosis combined with adequate therapy are essential for the survival and isolation of infected people. However, there is still no medication or vaccine against the pathogen. To date, the only tool available against the virus is social detachment, which aims to decrease the community's transmission of the virus.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; ACE-2; Respiratory Tract.

Introdução

O novo coronavírus denominado SARS-CoV-2, é o causador da COVID-19, considerado um distúrbio causador da síndrome respiratória aguda grave. Este vírus já afetou mais de quatorze milhões de indivíduos no mundo, e ocasionou mais de 500 mil mortes até o primeiro semestre de 2020. A disseminação rápida ao redor do mundo se deu pela transmissão por gotículas de saliva e secreções respiratórias contaminadas, bem como aerossóis. Junto disso, sabe-se que indivíduos ainda sem sintomas já transmitem o vírus. Seu surgimento ocorreu em dezembro de 2019, em um mercado de frutos do mar na cidade chinesa Wuhan, pertencente à província de Hubei. Já foi comprovado que o SARS-CoV-2 não é um vírus criado em laboratório, e sim um causador de zoonoses provavelmente originado a partir de morcegos hematófagos e do pangolim ^(1,2,3,4,5).

O SARS-CoV-2 pertence à família dos coronavírus, que foram descritos em 1960 e possuem este nome, pois sua estrutura se assemelha a uma coroa. Ele pertence à subfamília *Orthocoronavirinae* do gênero *betacoronavirus*, com material genético formado a partir de RNA. Em sua superfície há a glicoproteína “S”, facilitadora da

infecção viral e entrada nas células. A alteração genotípica desta proteína causa uma variedade de coronavírus e amplia o tropismo tecidual, o que permite a infecção de muitos tipos de células e tecidos ^(1,2,4,5).

Geralmente, suas infecções são leves e a sintomatologia é similar a uma gripe comum, contudo a doença pode evoluir para um prognóstico mais grave, como a pneumonia. Outros dois surtos de doenças causadas por coronavírus mostraram-se em evidência nos últimos anos, foi o caso da MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), transmitida aos humanos na Arábia Saudita em 2012 a partir do camelo. A SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave), também teve origem na China e foi disseminada para humanos em 2003 a partir de felinos ^(1,2,4,5).

Normalmente o SARS-CoV-2 age em células que possuem o receptor ACE2 (*angiotensin-converting enzyme*), que naturalmente existe para a ligação da molécula angiotensina II, que auxilia na regulação da pressão arterial. As células epiteliais pulmonares detêm este receptor, fazendo com que haja um tropismo respiratório inferior do patógeno. Sabe-se que infecções graves causam um descontrole inflamatório do organismo, o que aponta para um pior prognóstico do indivíduo acometido. O diagnóstico deve ser realizado logo que iniciam os sintomas, para evitar a disseminação do vírus, e com isso a metodologia molecular “*padrão ouro*” é a transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) ^(4,13).

Até o momento não há medicamentos que possam eliminar o vírus do organismo, entretanto imunomodulatórios como a cloroquina e hidroxicloroquina utilizados em doenças autoimunes ganharam destaque por resultados positivos *in vitro*, contudo sem comprovação da eficácia *in vivo*. Junto disso, o antiviral remdesevir foi indicado como medicamento promissor, junto do plasma convalescente de indivíduos curados pela presença de anticorpos neutralizantes, o que diminui o tempo de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). O objetivo do presente estudo foi revisar dados publicados até junho de 2020 sobre o SARS-CoV-2.

Metodologia

Delineamento de estudo

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Foram utilizadas para as pesquisas bibliográficas as bases de dados em português: “*Scielo (Scientific Electronic Library Online)* e “*Google Acadêmico*”, bem como em inglês “*PubMed*”. Os descritores empregados em português foram os seguintes: “*Coronavírus*” e “*Síndrome Respiratória Aguda Grave*”. Já na língua inglesa utilizou-se “*Coronavirus*”, “*Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*”. Os descritores são padronizados pelos “*Descritores em Ciências da Saúde*” (DeCS), disponíveis em <http://decs2017.bvsalud.org/>. Alguns descritores atuais não estão listados neste endereço eletrônico, e são eles: “*SARS-CoV-2*” e “*COVID-19*”. As pesquisas nas bases de dados citadas foram realizadas entre os meses de maio e junho de 2020.

Fatores de inclusão e exclusão de artigos

Foram encontrados 26 estudos nas plataformas de dados citadas, publicados entre no ano de 2020 e disponíveis para leitura do texto completo. Estudos de revisão, estudos clínicos e pré-clínicos foram inseridos nesta pesquisa. Foram excluídos 528 artigos, que após a leitura do resumo, não eram condizentes com o objetivo deste trabalho, dentre eles, o estudo de outros coronavírus publicados antes de 2020.

Etiologia do SARS-COV-2

Foram realizados estudos genômicos comparativos entre o SARS-CoV-2, com outro coronavírus já conhecido anteriormente, o SARS-CoV, para que se entenda a possível origem do novo vírus. Desta forma, a publicação de Andersen, K.G., 2020 e colaboradores indicaram que proteínas específicas dos coronavírus têm afinidade a proteínas humanas. A proteína “*Spike*” do SARS-CoV-2 se liga ao receptor humano ACE2 com uma afinidade muito maior do que a ligação que acontece entre receptores humanos e do SARS-CoV. Essa forma de ligação não era prevista em análises computacionais em estudos anteriores, sendo assim uma forte evidência de o novo vírus ser resultado de uma seleção natural e não de uma manipulação intencional realizada em laboratório ^(5,6).

Dado o primeiro caso em dezembro de 2019, vinculou-se a origem de disseminação do vírus ao mercado de *Huanan* na cidade de Wuhan, na China. Isso se deu, por conta dos indivíduos acometidos por COVID-19 terem frequentado este local e pela associação da venda de carne contaminada de morcegos. Os morcegos servem de hospedeiros para os coronavírus do tipo SARS-CoV, e por esse se assemelhar fortemente com o SARS-CoV-2, há grande probabilidade de que este animal também carregue o novo coronavírus ^(5,6).

Outro possível hospedeiro para o SARS-CoV-2 é o pangolim-malaio, pois este mamífero encontrado na Ásia e África também compartilha em seu organismo coronavírus similares aos encontrados nos morcegos. A ausência da presença do vírus SARS-CoV-2, especificamente nestes animais, demonstra que provavelmente o patógeno sofreu um processo evolutivo natural entre as espécies citadas. Outra teoria é que as novas características genômicas foram adquiridas quando o vírus entrou em contato com humanos, passando por uma adaptação a partir dessa transmissão ^(5,6).

Transmissão e patogênese da COVID-19

O SARS-CoV-2 é um vírus que se replica no trato respiratório inferior, e pode causar complicações desde insuficiência respiratória a pneumonia. A forma mais compreendida de contágio é por meio de inalação de gotículas e aerossóis contendo o vírus, que podem estar presentes na tosse ou espirro de indivíduos infectados. O contato com catarro e outras secreções biológicas são outras formas de contágio menos comuns ^(4,7,8).

Após a inalação do SARS-CoV-2, o patógeno encontra células no trato respiratório que tenham em sua superfície o receptor ACE2. O vírus pode-se ligar a esta proteína a partir da atividade da protease transmembrana denominada TMPRSS2, que cliva a proteína S da estrutura viral, em dímeros S1/S2. Após este evento ocorre então uma fusão do ACE2 com a subunidade S2, e o vírus adentra a célula. O ciclo de replicação do SARS-CoV-2 induz a morte celular por piroptose, que é um evento inflamatório que promove a síntese citocinas e recrutamento de células do sistema imune. Este tipo de morte celular é comum em infecções virais ^(7,9).

O processo de piroptose libera os padrões moleculares associados a danos (DAMPs), como por exemplo, ATP e ácidos nucleicos, que são reconhecidos por células imunológicas e epiteliais, ocasionando a produção citocinas. Em indivíduos assintomáticos ou com sintomatologia moderada, a reação imunológica desencadeada pelas citocinas, fagócitos e linfócitos é suficiente para neutralizar o patógeno e iniciar o processo de convalescência. Porém, algumas pessoas evoluem para formas mais severas de COVID-19, que são usualmente iniciadas por produção exacerbada de citocinas (hipercitocinemia) e evasão do vírus a rotas de defesa imune^(1,4,9,10).

As citocinas pró-inflamatórias, interleucinas (IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8 e TNF- α), são encontradas em altos níveis em amostras de plasma de indivíduos com casos severos de COVID-19. Há uma associação destas proteínas com lesão tecidual e recrutamento celular de leucócitos para a região, que por sua vez produzem mais citocinas, gerando uma reação similar a retroalimentação positiva. Este excesso de interleucinas pode levar o indivíduo à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), caracterizada por uma resposta inflamatória acentuada que gera hipoxemia e alterações respiratórias. Pessoas acima dos 65 anos, imunodeprimidos ou com doenças crônicas estão mais propensos a desenvolverem essa complicação e demais agravamentos da doença, compondo então o principal grupo de risco da doença. Estes quadros de hipercitocinemia não resolvidos podem evoluir para outros tecidos, o que pode levar ao óbito por sepse^(4, 8, 9,10).

Pode haver a migração do vírus para outros sistemas, que contenham grande quantidade de receptores ACE2, como os rins, coração, intestino e fígado. A falência renal em indivíduos com COVID-19 é o primeiro sinal da ação do patógeno extrapulmonar, e geralmente está vinculada com óbito do paciente^(4,7,11).

Uma tentativa fisiológica do corpo para responder ao ataque do SARS-CoV-2 é a redução de receptores ACE2 na membrana das células. Por estar relacionado com a regulação do sistema renina-angiotensina (RAS), a diminuição destas proteínas gera complicações no controle da pressão sanguínea e no balanço de eletrólitos na circulação periférica, outro agravo comum da doença. Outro ponto interessante de tentativa fisiológica antiviral produzida pelo corpo é a síntese da citocina interferon- γ (INF- γ), que normalmente diminui carga viral e destrói células infectadas. Contudo os

coronavírus conhecidamente inibem a sinalização do INF- γ . No SARS-CoV-2, as proteínas virais, Nsp13, Nsp15 e Orf9b, e a ligadora-quinase TANK 1 (TBK1) inibem as vias de liberação do INF- γ (4,7,9,12).

Diagnóstico do SARS-COV-2

O diagnóstico para O SARS-CoV-2 conta atualmente com três tipos de testes: (I) a RT-PCR; (II) o teste sorológico; e o (III) teste rápido (13).

(i) A técnica de RT-PCR é considerada “*padrão ouro*” para diagnóstico de COVID-19, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Isto por que ocorre a detecção do vírus propriamente dito, e basicamente nos primeiros dias da aparecimento dos sintomas a sensibilidade da técnica é alta. A amostra para esta metodologia é coletada por meio de *swabs* nasofaríngeos, ou orofaríngeos, que podem conter o vírus. Também amostras de lavado broncoalveolar são bastante indicadas nos indivíduos hospitalizados, principalmente àqueles que estão com complicações pulmonares. A partir disso, inúmeros genes virais são amplificados, como os de envelope viral, espículas, RNA polimerase, e o ORF1. A reação se inicia pela transcrição reversa, a produção de DNA complementar a partir do RNA, o material genético viral. Após, se houver material genético do patógeno na amostra, este DNA produzido é amplificado, e capturado por um software em formato de gráfico (13,14).

(ii) O teste sorológico por sua vez, detecta os anticorpos formados contra o vírus com automação laboratorial, em testes imunoenzimáticos denominados ELISA e quimioluminescência. Este tipo de teste é considerado diagnóstico, porém recomenda-se sua realização no mínimo 14 dias após o início dos sintomas para que se obtenha um resultado fidedigno, caso contrário podem aparecer resultados falso-negativos. Isto se dá pois a formação de anticorpos no organismo inicia após em torno de 7 dias de

infecção, e uma quantidade alta e quantificável é detectada com uma sensibilidade adequada em duas semanas após o início dos sintomas. Nesta metodologia são verificadas as imunoglobulinas IgG, IgA e IgM, formadas em resposta ao SARS-CoV-2. ⁽¹⁵⁾.

(iii) Os testes rápidos (TR) são de simples execução por não necessitarem de equipamentos de apoio. O teste rápido para COVID-19 possui uma menor especificidade e sensibilidade quando comparados aos demais métodos utilizados no diagnóstico de coronavírus. É um teste com metodologia imunocromatográfica, isto é, ocorre a geração de cor a partir de uma reação química entre o antígeno e o anticorpo. O teste fica pronto em poucos minutos e é feito com a coleta de uma amostra de sangue venoso ou por punção digital. Os TRs detectam as imunoglobulinas IgG e IgM para o vírus, porém existem desvantagens, como os resultados falso-negativos, e a grande taxa de erro (até 75%) ⁽¹⁶⁾.

Tratamento e a Biossegurança no Manejo do Indivíduo com COVID-19

O tratamento farmacológico da infecção por SARS-CoV-2 é de suporte, ou seja, ela ameniza a sintomatologia que possa aparecer, como por exemplo, os antitérmicos para febre, hidratação do paciente, e anti-inflamatórios para o combate do ataque imunológico sistêmico. Junto disso, a fisioterapia é um serviço essencial para indivíduos com quadro grave ^(17, 18, 19). Estas medidas detalhadas estão abaixo:

(i) Casos leves: devem ser tratados ambulatorialmente sendo necessário isolamento doméstico com orientação de contactantes. Deve-se realizar higiene das mãos constante com água e sabão, bem como do quarto e roupas. O paciente deve estar restrito ao quarto de porta fechada e bem ventilado, em quarentena por 15 dias. Esses indivíduos necessitam ser acompanhados pela equipe de atenção primária de 48/48h via telefone ou teleconsulta ^(18, 19, 20).

(ii) Casos Graves: caso o indivíduo tenha uma saturação de oxigênio <95%, taquipnéia, taquicardia, descompensação de comorbidades, devem ser internados em isolamento com dois metros de distância de outros casos suspeitos. A higiene dos

profissionais de saúde entre pacientes internados é sempre indicada, por isso deve-se lavar as mãos, e realizar o uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) (luvas, capotes descartáveis, máscaras N95 e escudo facial (*face shield*) caso haja necessidade de um procedimento especializado ou coleta. A intubação para uso de respirador mecânico é um procedimento fundamental quando o indivíduo apresentar hipoxemia, esforço respiratório, encefalopatias, obstruções respiratórias, entre outros pontos. A fisioterapia respiratória é essencial em UTI, na manutenção de parâmetros ventilatórios em respirador mecânico, na mobilização precoce para evitar formação de lesões por pressão, aderências e deformidades que reduzam a amplitude de movimento. Algumas manobras de higiene brônquica, hiperinsuflação e aspiração também são o papel do fisioterapeuta ^(18, 19, 20).

As pesquisas na busca de medicamentos promissores para o tratamento curativo de COVID-19 ainda está em desenvolvimento. Inúmeros ensaios clínicos medicamentos conhecidos e em teste estão em investigação:

(i) Hidroxicloroquina (HQ) e cloroquina (CQ): são fármacos imunomoduladores, que promovem a inibição da liberação de citocinas inflamatórias, como IL-1, IFN-1 e TNF. São comumente utilizados para doenças como artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico. No meio intracelular, estes medicamentos inibem a mobilização de lisossomos em células fagocíticas, o que diminui efeitos inflamatórios. Em um estudo publicado em março de 2020, de Gautret, P. et al., 2020, foram analisados 36 pacientes que utilizaram hidroxicloroquina com associação a azitromicina. Seis indivíduos obtiveram diminuição drástica da carga viral. Contudo, este trabalho foi pouco conclusivo pela pequena amostra pesquisada. Todavia, estudos com mais de mil pacientes internados de Geleris, J., et al 2020 e Rosenberg, E.S., et al 2020 refutaram o benefício da HQ e CQ, e descreveram que estas substâncias não influenciaram na recuperação efetiva dos indivíduos ^(21, 22, 23).

(ii) Remdesevir: é um fármaco antiviral que se mostrou promissor no tratamento de pacientes graves internados. Sua ação se dá na inibição da enzima RNA polimerase, o que impede replicação viral. Em relação ao SARS-CoV-2 mostrou-se efetivo em estudo *in vitro*. Também, sua ação é pesquisada contra o coronavírus MERS-CoV. Junto disso,

testes foram abordados em pacientes com Ebola. Há em torno de dez ensaios clínicos randomizados em relação à COVID-19 ⁽¹⁹⁾.

(iii) Plasma convalescente: esta terapia já foi utilizada para outras doenças como o ebola, e causadas por coronavírus semelhantes como MERS e SARS. Seu princípio é a administração de soro de indivíduos que melhoraram de COVID-19, pela presença de anticorpos que podem neutralizar o vírus e diminuir a viremia. O estudo de Bloch, E. e Rajendram, K et al., 2020 apontam para a necessidade do cuidado na escolha dos doadores, bem como a elegibilidade dos receptores. Diante destes aspectos, esta terapia indica a redução da mortalidade em pacientes graves, o aumento de anticorpos neutralizantes e a melhora dos sintomas ^(24,25).

(iv) Dexametasona: este fármaco é um glicocorticóide sintético, de baixo custo bastante utilizado em doenças inflamatórias, como asma e rinites. O estudo de Ledford, H. et al., 2020, descreveu que este anti inflamatório foi a única droga capaz de reduzir mortes de indivíduos em estado crítico em UTI. Este trabalho descreve o sucesso farmacológico foi descrito em um estudo clínico no Reino Unido ⁽²⁶⁾.

(v) Vacinas: ainda não há vacinas que produzam uma imunidade protetora e persistente de longo prazo. Todavia, inúmeros estudos clínicos têm colaborado para a obtenção de uma vacina segura que evite a disseminação viral. A universidade de Oxford está com pesquisas avançadas acerca do tema, visto que o governo inglês direcionou mais de 84 milhões de libras para o desenvolvimento de vacinas. Os testes estão na terceira fase da pesquisa clínica no Brasil. Outro ponto são as instituições nacionais que buscam a descoberta de um agente imunizante, tanto a fundação Oswaldo cruz quanto o Instituto Butantã estão empenhados nesta jornada ⁽²⁷⁾.

Considerações Finais

O SARS-COV-2 é um vírus que atinge o trato respiratório inferior e com isso, seu prognóstico varia de acordo com fatores de risco dos indivíduos, como diabetes e hipertensão. Percebe-se que em casos graves ocorre uma inflamação exacerbada com hiperce-tonemia, o que afeta outros órgãos e sistemas. O diagnóstico é realizado por

RT-PCR, uma metodologia molecular de detecção genética do patógeno. Já os testes sorológicos e rápidos são indicados para a averiguação de imunidade dos indivíduos, contudo podem gerar resultados falso negativos, e devem ser feitos com profissionais que atentem para estes aspectos. O tratamento ainda é sintomático, porém alguns medicamentos antivirais, bem como o plasma convalescente indicaram efeitos promissores na melhora dos pacientes em UTI. Estudos clínicos e pré-clínicos devem ser realizados para a busca de uma vacina ideal que atinja uma imunidade protetora nos indivíduos.

Referências

1. [ANONYMUS]. **COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC.** WORLDOMETERS, 24 DE JUNHO DE 2020. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> . Data de acesso: 24 de junho de 2020.
2. Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. 2020. *Nat Med* 26, 450–452.
3. Azkur, A. K., Akdis, M., *et al.* **Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19.** (2020) doi: 10.1111/ALL.14364.
4. BAGATTINI, Angela Maria. **Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da Covid-19.** 6 abr 2020.
5. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(6):2757-2765. doi:10.1172/JCI138745
6. CESPEDE, Mateus S; SOUZA, José C. SARS-CoV-2: uma atualização clínica. Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul. abril 2020. Acesso em: 15 jul. 2020. <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/26/41>>
7. DIAS, Viviane M. *et al.* Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. *J. Infect. Control*, 2020 Abr-Jun;9.
8. DOMINGUEZ, Bruno. Covid-19: que vírus é esse?. *In: Covid-19: que vírus é esse?*. FIOCRUZ, 30 mar. 2020. Disponível em:

- <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-que-virus-e-esse>. Acesso em: 12 maio 2020.
9. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20.
 10. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411-2418.
 11. Goldani, L; Kalil, J; Toscano, C. Grand Round debate desenvolvimento de vacina para a covid-19. Discussão acerca da obtenção de vacinas para o novo coronavírus em 3 de junho de 2020. Disponível no link: <https://www.hepa.edu.br/1654-grand-round-debate-desenvolvimento-de-vacina-para-a-covid-19>. Acesso em 25 de junho de 2020.
 12. Gordon, D.E., Jang, G.M., Bouhaddou, M. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, 2020 apr 30.
 13. Guimarães Fernando. Atuação do fisioterapeuta em unidades de terapia intensiva no contexto da pandemia de COVID-19. *Fisioter. mov.*. 2020; v. 33. doi: 10.1590/1980-5918.033.ed01.
 14. Guo, Y., Cao, Q. *et al.* **The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status.** *Mil Med Res*. 2020 mar 13; p: 7:11.
 15. HASÖKSÜZ, Mustafa; KILIÇ, Selcuk; SARAÇ, Fahriye. Coronaviruses and SARS-COV-2. **Turkish Journal of Medical Sciences**. 2020 abr 14. [s. l.]: p. 549-556.
 16. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature*. 2020;582(7813):469.
 17. MUSTAFA HASÖKSÜZ, SELCUK KILIÇ, FAHRIYE SARAÇ. **Coronaviruses and SARS-COV-2.** Disponível em: <http://journals.tubitak.gov.tr/medical/> Acesso em: 5 de junho de 2020.

18. Q, Long *et al.* **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19.** 29 abr. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0897-1>. Acesso em: 13 jun. 2020.
19. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol.* 2020, may 1.
20. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York. *JAMA*, 2020 may 11.
21. SETHURAMAN, Nandini. **Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-.** 6 maio 2020. *JAMA.* 2020;323(22):2249–2251. doi:10.1001/jama.2020.8259
22. Shi, Y., Wang, Y. *et al.* **COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death & Differentiation.** *Cell Death & Differentiation*, 2020 mar 10.
23. Sun, D. Remdesivir for Treatment of COVID-19: Combination of Pulmonary and IV Administration May Offer Additional Benefit. *The AAPS Journal.* 2020 13 abr. p: 22:77.
24. TAY, Matthew *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **NATURE REVIEWS.** 2020 abr 28: p. 1-12.
25. Tufan, A., Güler, A. A., Cerinic, M. M. **COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs.** *Turk J Med Sci.* 2020 apr 21; 50(3): 620–632.
26. TURBIANI, Roberta. **Quais os tipos de exames para covid-19.** 15 jun. 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-53036611>. Acesso em: 16 jun. 2020.
27. Vabret, N., et al. **Immunology of COVID-19: current state of the science,** *Immunity* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.