

**PAOLO RUGGERO ERRANTE**

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,  
São Paulo, SP, Brasil.*

**GUILHERME SIMÕES PEDRO DOS SANTOS**

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,  
São Paulo, SP, Brasil.*

**VINÍCIUS SANTANA ROCHA**

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,  
São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em abril de 2020.  
Aprovado em agosto de 2020.*

## CORONAVIROSES: DO SARS-COV E MERS-COV AO SARS-COV-2 (COVID-19)

### RESUMO

**Introdução:** Os coronavírus (CoV) são um grupo de vírus pertencentes a ordem Nidovirales, que inclui as famílias Arteriviridae, Coronaviridae, Mesoviridae e Roniviridae. O SARS-CoV-2 (COVID-19) é o sétimo membro da família Coronaviridae conhecido por infectar humanos. O vírus se originou em morcegos e foi transmitido aos seres humanos em Wuhan, província de Hubei na China em dezembro de 2019. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, e em 3 de fevereiro de 2020 o Ministério da Saúde do Brasil declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional a infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19). **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** O SARS-CoV-2 (COVID-19) é transmitido por inalação ou contato com gotículas infectadas e os sintomas incluem febre, tosse, dor de garganta e dispnéia. A doença é grave em idosos e indivíduos com comorbidades, podendo evoluir para pneumonia, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e disfunção de múltiplos órgãos. O diagnóstico é demonstrado pelo vírus nas secreções respiratórias por testes moleculares (RT-PCR). O tratamento é essencialmente de suporte. A prevenção envolve o isolamento doméstico de casos suspeitos e aqueles com a forma leve da doença, além de medidas rigorosas de controle de infecções que incluem precauções de contato e o isolamento social. **Conclusão:** A última década testemunhou epidemias causadas pelos coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e recentemente o SARS-CoV-2 (COVID-19), o terceiro coronavírus patogênico capaz de infectar humanos.

**Palavras-Chave:** coronavírus; mers-cov; sars-cov; sars-cov-2; covid-19.

## CORONAVIRUSES: FROM SARS-COV AND MERS-COV TO SARS-COV-2 (COVID-19)

### ABSTRACT

**Introduction:** Coronaviruses (CoV) are a group of viruses belonging to the order Nidovirales, which includes the families Arteriviridae, Coronaviridae, Mesoviridae and Roniviridae. SARS-CoV-2 (COVID-19) is the seventh member of the Coronaviridae family known to infect humans. The virus originated in bats and was transmitted to humans in Wuhan, Hubei province in China in December 2019. On January 30, 2020, the World Health Organization (WHO) declared a Public Health Emergency of International Importance, and on February 3, 2020 the Brazilian Ministry of Health declared a Public Health Emergency of National Importance the human infection by SARS-CoV-2 (COVID-19). **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** SARS-CoV-2 (COVID-19) is transmitted by inhalation or contact with infected droplets and symptoms include fever, cough, sore throat and dyspnea. The disease is severe in the elderly and individuals with comorbidities, and may progress to pneumonia, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and multiple organ dysfunction. The diagnosis is demonstrated by the virus in respiratory secretions by molecular tests (RT-PCR). Treatment is essentially supportive. Prevention involves the domestic isolation of suspected cases and those with the mild form of the disease, in addition to strict infection control measures that include contact precautions and social isolation. **Conclusion:** The past decade has witnessed epidemics caused by coronaviruses of the Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV), Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV) and recently SARS-CoV-2 (COVID-19), the third pathogenic coronavirus capable of infecting humans.

**Keywords:** coronavírus; mers-cov; sars-cov; sars-cov-2; covid-19.

## INTRODUÇÃO

Os coronavírus (CoV) são um grupo de vírus pertencentes a ordem Nidovirales (nidos=ninho; virales=relativo a vírus) segundo a classificação taxonômica do International Committee on Taxonomy of Virus (2019) (WALKER et al., 2019), ao passo que na classificação de Baltimore baseada na síntese viral do RNA mensageiro, pertencem ao grupo IV [RNA vírus com cadeia simples senso positivo, ou (+)ssRNA vírus] (KOONIN et al., 2020).

Todos os vírus da ordem Nidovirales são envelopados, com RNA não segmentado sentido positivo [(+)ssRNA] de até 33,5 kilobases (Kb), e uma organização genômica altamente conservada que possui o gene replicase que precede os genes estruturais e acessórios; e expressão de genes a jusante da região 3' subgenômica aninhada com o RNA, de onde vem o nome Nidovirales (ninho) (KOONIN et al., 2020).

As principais diferenças entre os vírus da ordem Nidovirales se encontram no número, tipo e tamanho das proteínas estruturais, que conferem as alterações estruturais e morfológicas do nucleocapsídeo e dos virions (partícula viral completa, com capacidade de causar infecção) (SCHOEMAN, FIELDING, 2019).

A ordem Nidovirales inclui as famílias Arteriviridae, Coronaviridae, Mesoviridae e Roniviridae. A família Coronaviridae é dividida em duas subfamílias, Tonovorinae e Coronavirinae, sendo que esta última possui quatro gêneros, 23 subgêneros e aproximadamente 40 espécies. Os membros da família Coronaviridae são vírus que possuem grande tamanho, RNA fita simples, capsídeo helicoidal e espículas que lhe conferem o aspecto de coroa solar (SCHOEMAN, FIELDING, 2019).

Fazem parte da família Coronaviridae, subfamília Coronavirinae os gêneros Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus e Deltacoronavirus. Os gêneros Alfacoronavirus e Betacoronavirus infectam somente mamíferos, ao passo que os gêneros Gammacoronavirus e Deltacoronavirus infectam aves e mamíferos. Os coronavírus infectam diferentes espécies animais, e raramente os coronavírus animais podem contaminar humanos e depois causar infecção pessoa-pessoa, como no caso do MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2 (COVID-19) (LIU et al., 2020).

A gastroenterite transmissível dos suínos e a diarreia epidêmica porcina são doenças causadas por coronavírus que infectam suínos; a peritonite infecciosa felina acomete felinos domésticos; a gastroenterite hemorrágica os caninos domésticos; a bronquite infecciosa das galinhas as galinhas e faisões, a diarreia neonatal os bovinos, a enterocolite os equinos; e a hepatite murina os camundongos (LICITRA, DUHAMEL, WHITTAKER, 2014; GOMEZ, WEESE, 2017; MILEK, Blicharz-DOMANSKA, 2018; PUSTERLA et al., 2018; FELTEN, HATMANN, 2019; SKINNER, MARRO, LANE, 2019; WANG et al., 2019).

No gênero Alfacoronavirus estão incluídos os coronavírus HCoV-229 e HCoV-NL63. O coronavírus humano 229E (HCoV-229E) foi descrito como causador de infecção de morcegos e humanos, e utiliza o receptor de aminopeptidase (APN) para invadir as células do hospedeiro. A sua transmissão ocorre a partir de gotículas produzidas pelas vias respiratórias e fômites, e a infecção leva ao surgimento de sintomas respiratórios, bronquiolite e pneumonia (ZENG et al., 2018).

O coronavírus humano NL63 (HCoV-NL63) possui a capacidade de infectar civetas (*Paradoxurus hermaphroditus*) e morcegos, e foi descoberto em 2004 ao infectar uma criança de sete meses de idade com bronquiolite. A sua transmissão ocorre a partir do contato pessoa-pessoa, e o vírus utiliza o receptor para a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) para invadir as células do hospedeiro. Os sintomas clínicos incluem infecção moderada do trato respiratório superior e grave o trato respiratório inferior (bronquite, bronquiolite e pneumonia), acometendo principalmente crianças, idosos e pacientes imunossuprimidos (ZENG et al., 2018).

No gênero Betacoronavirus, estão incluídos os coronavírus HCoV-043, HCoV-HKU1, MERS-CoV e SARS-CoV. O coronavírus humano 043 (HCoV-043) infecta bovinos e seres

humanos; possui quatro genótipos (A-D) e utiliza o receptor do ácido N-acetil-9-acetilneuramínico para infectar as células do hospedeiro. Juntamente com o coronavírus humano 229E é responsável pelo resfriado comum. A sua transmissão ocorre a partir de gotículas produzidas pelas vias respiratórias e contato pessoa-pessoa. Este coronavírus causa infecções graves do trato respiratório inferior em bebês, idosos e indivíduos imunocomprometidos submetidos a quimioterapia e portadores de HIV-AIDS (ZHANG et al., 2018).

O coronavírus humano HKU1 (HCoV-HKU1) está intimamente relacionada ao vírus da hepatite dos camundongos (MHV), e utiliza o receptor ácido N-acetilneuramínico para infectar as células do hospedeiro. Foi descoberto em 2005 em um paciente hospitalizado com desconforto respiratório agudo e pneumonia (ZENG et al., 2018).

O coronavírus humano da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) foi descrito na Arábia Saudita em 2012, possuindo como reservatório animal o dromedário ou camelo árabe (*Camelus dromedarius*), a partir do qual foram infectados humanos (transmissão zoonótica), e a infecção foi amplificada pelo contato domiciliar e serviços de saúde que prestaram atendimento aos pacientes sem a utilização de equipamentos adequados de proteção. Este vírus utiliza o receptor dipeptilpeptidase 4 (DPP4) para infectar o hospedeiro. Os sintomas associados a infecção incluem febre, tosse, dificuldade respiratória, pneumonia e diarreia (LIU et al., 2020).

O coronavírus humano relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) foi responsável pela epidemia em 2003 na Ásia, sendo o vírus isolado de civetas mascaradas (*Paguma larvata*), cães-guaxinim (*Nyctereuteus procyonoides*), furão texugo chinês (*Melogale moschata*), gato doméstico (*Felis catus*) e morcegos em Guangdong, China. A análise filogenética do vírus demonstrou sua capacidade de atravessar a barreira xenográfica a partir dos morcegos e se espalhar para humanos e animais mantidos no mercado chinês (de WIT et al., 2016). O receptor para a entrada do vírus é a ACE2, e os sintomas associados a infecção incluem calafrios, coriza, tosse seca, falta de ar, dor de garganta, dor de cabeça, dores musculares e diarreia (CHOUHRY et al., 2019).

O coronavírus humano da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) se divide nas cepas SARS-CoV que causa a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e SARS-CoV-2 que causa a Corona Virus Disease 2019 (COVID-19), identificado em 2019 (LIU et al., 2020).

Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (SOHRABI et al., 2020), e em 3 de fevereiro de 2020 o Ministério da Saúde (MS) do Brasil declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional a infecção humana pelo novo coronavírus (COVID-19) através da Portaria MS no 188, conforme decreto no 7616, de 17 de novembro de 2011. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a doença causada pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) como uma pandemia.

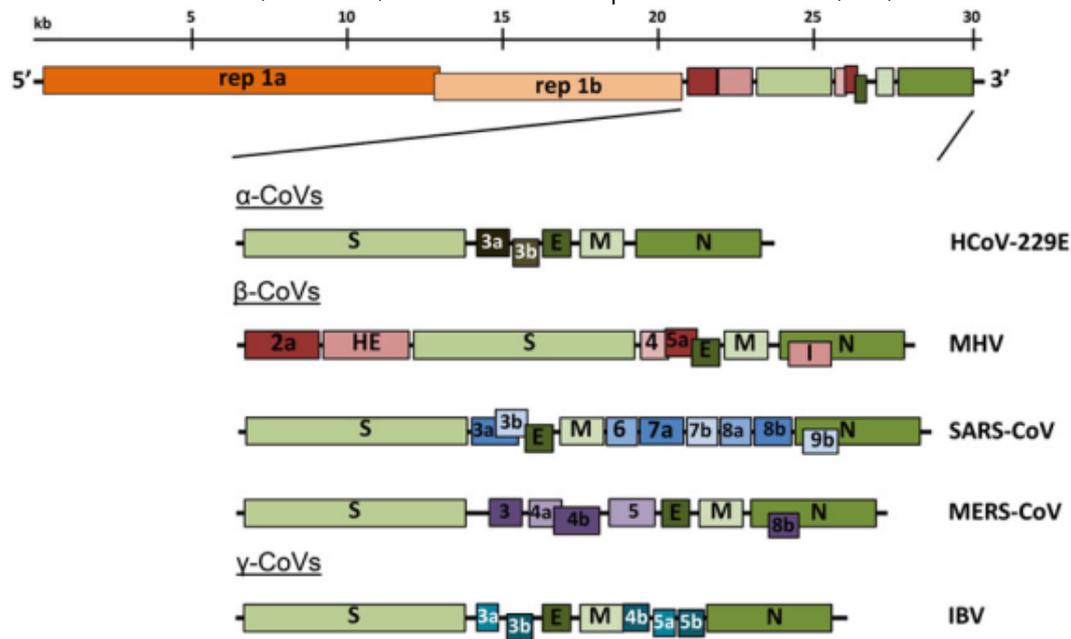
## ESTRUTURA GENÔMICA

Os coronavírus possuem um genoma do tipo RNA não segmentado (+)ssRNA com aproximadamente 30 Kb; uma estrutura 5' longa e uma cauda poli-A 3' que atua como RNA mensageiro (RNAm) para a tradução de poliproteínas codificadas pelo gene replicase que codifica proteínas não estruturais (NSPs) e ocupa aproximadamente dois terços do tamanho do genoma (CHEN, LIU, GUO, 2020).

No início de cada gene estrutural ou acessório estão localizados reguladores transcricionais sequenciais (TRSs) necessários a expressão de cada um destes genes. A organização genômica básica dos coronavírus consistem em uma região líder 5' UTR que contém os genes repla e replb que possuem aproximadamente 20 Kb; seguido da região replicase-S (Spike) replicase-E (Envelope), replicase-M (Membrana) e replicase-cauda-N (Nucleocapsídeo) próximos a região 3' que contém uma cauda poli-A. A região 3' possui

genes acessórios intercalados dentro dos genes estruturais (Figura 1) (MAIER, BICKERTON, BRITTON, 2015).

Figura 1. Organização genômica dos coronavírus gêneros, alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) e gama ( $\gamma$ ). As regiões abaixo mostram os genes que codificam proteínas estruturais e acessórias próximas a região 3' do coronavírus Humano (HCoV-229E); Vírus da Hepatite de Camundongos (MHV); coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV); coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e vírus da Bronquite Infecciosa (IBV).



Fonte: MAIER, BICKERTON, BRITTON, 2015.

A partir de uma amostra coletada de um paciente com pneumonia no mercado de frutos do mar de Wuhan, China, foi verificado que o genoma do coronavírus Wuhan-Hu-1 (WHCV), uma cepa do SARS-CoV-2 possui 29,9 Kb, diferentemente do SARS-CoV que possui 27,9 Kb, e do MERS-CoV que possui 30,1 Kb (WU et al., 2020).

O genoma do SARS-CoV-2 possui um número variável (6-11) quadros de leitura aberta (ORFs), sendo dois terços do RNA viral localizado na primeira ORF (ORF1a/b), que traduz duas poliproteínas, pp1a e pp1ab e codifica 16 proteínas não estruturais (NSP), ao passo que os ORFs restantes codificam proteínas acessórias e estruturais. A parte restante do genoma do vírus codifica quatro proteínas estruturais essenciais; a glicoproteína S (Spike), proteína E (envelope), proteína M (membrana) e proteína N (nucleocapsídeo) (CERAOLO, GIORGI, 2020).

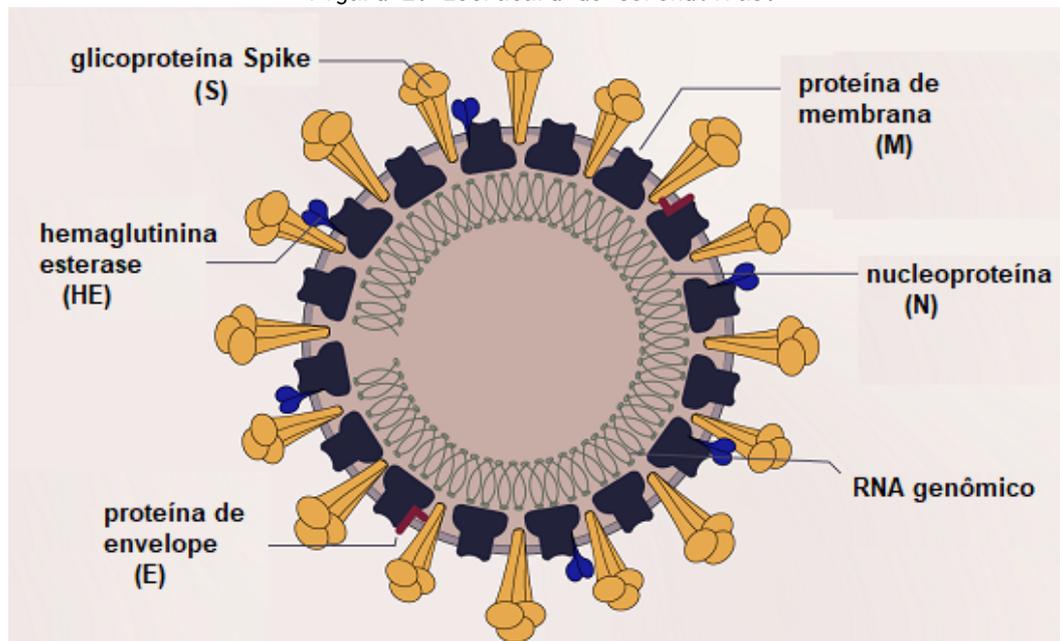
A partir da análise filogenética de 160 pacientes humanos infectados pelo SARS-CoV-2 (COVID-19), foi possível identificar três variantes designados A, B e C. A variante A possui a mutação sinônima (mutação silenciosa onde um códon é alterado dando origem a outro códon que codifica o mesmo aminoácido) T29095C; a variante B é derivada de A por duas mutações, a sinônima T8782C e a não sinônima (mutação pontual onde um nucleotídeo é alterado provocando a substituição de um aminoácido) C28144T; ao passo que a variante C é derivada de uma mutação não sinônima G26144T. As variantes A e C foram encontrados principalmente no leste da Ásia, Europa e Continente Americano, e B no oeste da Ásia (FOSTER et al., 2020).

## ESTRUTURA DA PARTÍCULA VIRAL

Os vírions possuem formato esférico com diâmetro de 125 nm, com projeções sobre a superfície em forma de taco que conferem a aparência de uma coroa solar, daí a

denominação coronavírus. Abaixo do envelope encontra-se o nucleocapsídeo com simetria helicoidal, incomum entre os vírus com RNA de sentido positivo, mas comum para vírus RNA de sentido negativo (CHEN, LIU, GUO, 2020). Os coronavírus contêm quatro importantes proteínas estruturais, S, M, E e N (Figura 2) (MAIER, BICKERTON, BRITTON, 2015).

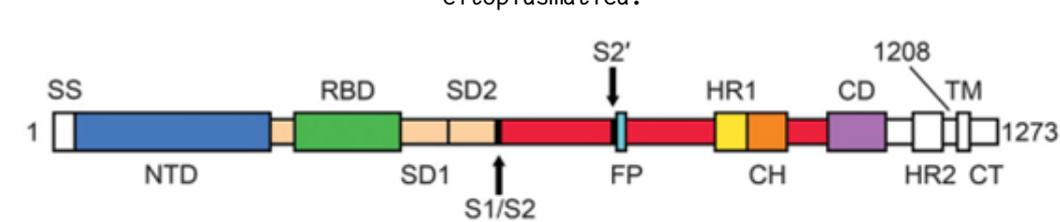
Figura 2. Estrutura do coronavírus.



Fonte: PEIRIS, GUAN, YUEN, 2004.

A glicoproteína S é uma proteína trimérica de superfície com 150 kDa (kilodaltons) que forma as protuberâncias em forma de coroa e possui dois domínios funcionais, um que medeia a ligação do vírus ao receptor da célula do hospedeiro e outro que contém uma sequência que medeia a fusão com a membrana da célula hospedeira (WRAPP et al., 2020). A glicoproteína S ao ser clivada por uma protease pela célula hospedeira gera dois polipeptídeos, S1 e S2, permitindo a exposição do seu domínio de ligação ao receptor (RBD) localizado em S1 necessário para a entrada do vírus (Figura 3) (WRAPP et al., 2020).

Figura 3. Organização estrutural da glicoproteína S do SARS-CoV-2 (COVID-19), dividida por domínios. As setas indicam locais de clivagem por protease. SS=sequência de sinal; S2'=local de clivagem da protease; FP=peptídeo de fusão; HR1= repetição de heptâmero 1; CH= hélice central; CD=domínio de conexão; HR2= repetição de heptâmero 2; TM= domínio transmembrana; TC=cauda citoplasmática.



Fonte: WRAPP et al., 2020.

A natureza das proteases celulares que clivam a glicoproteína S varia de acordo com o tipo de coronavírus. Além disso a glicoproteína S do SARS-CoV-2 (COVID-19) é clivada durante a entrada do vírus na célula hospedeira, enquanto o MERS-CoV possui um sítio de clivagem para protease do tipo furina que é processada por proteases intracelulares durante a saída do vírus da célula hospedeira (LIU et al., 2020).

O receptor para o SARS-CoV-2 (COVID-19) é a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), uma metalocarboxipeptidase transmembranar tipo I com homologia com a enzima conversora de angiotensina (ECA), abundante nas células alveolares do tipo II no pulmão, endotélio vascular, epitélio tubular renal, células de Leydig nos testículos e trato gastrointestinal. O vírus também pode infectar células do coração, epitélio gástrico, duodeno e reto, abundantes em ACE2 (WRAPP et al., 2020).

A glicoproteína S do SARS-CoV-2 (COVID-19) apresenta um sítio de clivagem por uma serina protease transmembrana 2 denominada TMPRSS2, abundante no trato respiratório, embora seja possível que ocorra uma pré clivagem mediada por furina que promove a entrada do coronavírus dependente de TMPSSS2 (HOFFMAN et al., 2020).

A inserção de um sítio de clivagem por protease através de recombinação genética com outros vírus que possuíam esta capacidade permitiu que os coronavírus de morcegos adquirissem a capacidade de infectar humanos, como visto com a glicoproteína S do MERS-CoV de morcegos ugandenses que pode se ligar a superfície de células humanas, mas não mediar a entrada do vírus. Para isto seria necessário a ação da protease tripsina (MENACHERY et al., 2020).

A proteína M é uma proteína estrutural com ectodomínio glicosilado N-terminal e um endodomínio C-terminal que se estende no interior da partícula viral. É a proteína mais abundante nos coronavírus, possuindo 25-30 kDa e três domínios transmembrana que conferem formato ao vírus (MAIER, BICKERTON, BRITTON, 2015).

A proteína E é uma proteína transmembranar com 8-12 kDa, encontrada em pequenas quantidades dentro do vírus, possuindo um ectodomínio N-terminal e um endodomínio C-terminal com atividade de canal iônico. A proteína E facilita a montagem e liberação das partículas virais do interior da célula hospedeira, sendo importante na patogênese do SARS-CoV (CHEN, LIU, GUO, 2020).

A proteína N constitui a única proteína do nucleocapsídeo, composta por dois domínios separados, N-terminal e C-terminal. A proteína N é fortemente fosforilada e serve para desencadear uma mudança estrutural que aumenta a afinidade pelo RNA viral, uma vez que a proteína N se liga ao genoma viral auxiliando na ligação ao complexo replicase-transcriptase (RTC) e empacotamento do genoma ao capsídeo (MAIER, BICKERTON, BRITTON, 2015).

Uma quinta proteína estrutural está presente em um subconjunto de  $\beta$ -coronavírus, a hemaglutinina-esterase (HE) que se liga aos resíduos de ácido siálico das glicoproteínas de superfície celular com atividade acetil-esterase que favorece a entrada do coronavírus mediado pela glicoproteína S e sua disseminação pela mucosa (CHEN, LIU, GUO, 2020).

## MULTIPLICAÇÃO

A multiplicação do MERS-CoV e SARS-CoV envolve a fase de ancoragem e entrada, tradução do gene replicase do RNA genômico, replicação, transcrição e montagem da partícula viral. No processo de ancoragem e entrada, o vírus se liga a célula hospedeira através da interação entre a glicoproteína S e seu receptor (CHEN, LIU, GUO, 2020). O vírus obtém acesso ao citosol após clivagem proteolítica da glicoproteína S e exposição da região terminal de S1, seguido de endocitose e fusão do envelope do vírus a membrana dos endossomos acidificados, permitindo a liberação do genoma viral no citoplasma (HOFFMAN et al., 2020).

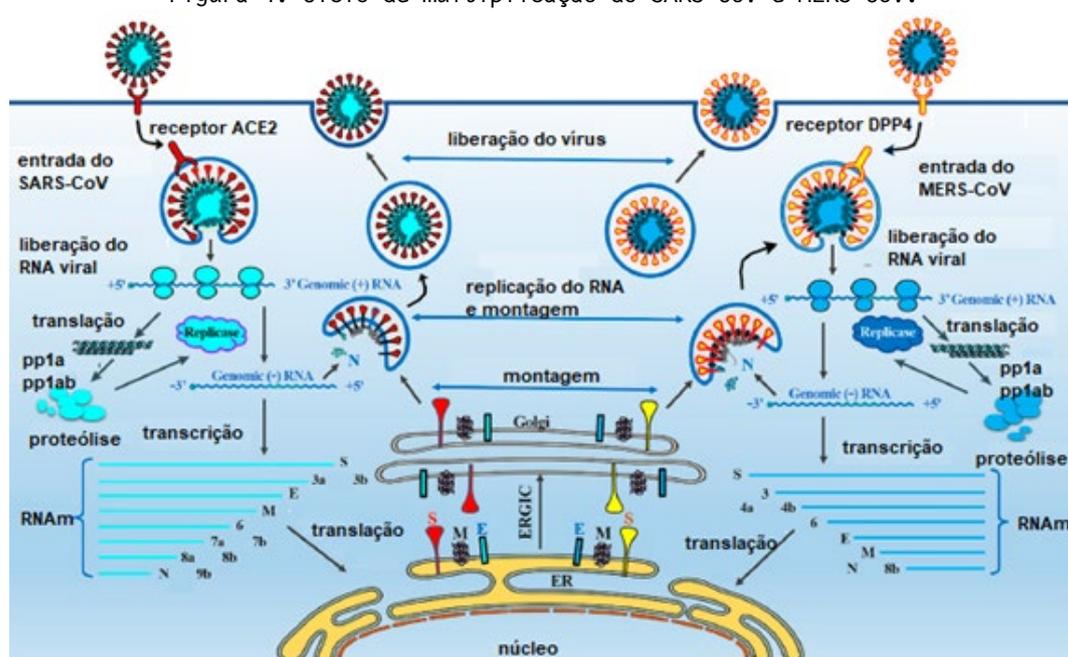
O próximo passo é a tradução do gene replicase do RNA viral que codifica dois ORFs, repla e replb, que expressam duas poliproteína terminais, ppl1a e ppl1b, que codificam proteínas não-estruturais e formam o complexo de replicação e transcrição (RTC) (CHEN, LIU, GUO, 2020). Em seguida as NSPs se reúnem no RTC para criar um ambiente adequado para a síntese de RNA e transcrição do RNA subgenômico. Além das funções de

replicação, outras atividades, como bloquear respostas imunes inatas foram identificados para algumas NSPs (GUO et al., 2020).

A seguir ocorre a replicação do RTC, transcrição e síntese de RNA subgenômico que codifica proteínas acessórias e estruturais; estas são traduzidas e inseridas no retículo endoplasmático e depois translocadas do sistema secretório do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi, onde o genoma viral sofre encapsidação pela proteína N formando vírus maduros (CHEN, LIU, GUO, 2020). A glicoproteína S é incorporada nesta etapa, mas não é necessária para montagem. Enquanto a proteína M é relativamente abundante, a proteína E está presente em pequenas quantidades no vírus (GUO et al., 2020).

A proteína E auxilia a proteína M na montagem do vírus e na indução da curvatura desta proteína de membrana, impede a agregação da proteína M e auxilia na liberação da partícula viral por alteração da via secreta da célula hospedeira (SCHOEMAN, FIELDING, 2019). Após a síntese do RNA genômico, proteínas do nucleocapsídeo e glicoproteínas do envelope, ocorre a montagem das partículas virais que se fundem com a membrana plasmática para que ocorra o brotamento dos vírus da célula hospedeira (Figura 4) (MAIER, BICKERTON, BRITTON, 2015; SONG et al., 2019).

Figura 4. Ciclo de multiplicação do SARS-CoV e MERS-CoV.



O SARS-CoV e MERS-CoV entram nas células alvo através da via endossômica onde a proteína S se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e receptor dipeptidil peptidase 4 (DPP4), respectivamente. Após a entrada, o RNA viral é liberado no citoplasma e o ORF1a e ORF1ab são traduzidos para produzir as poliproteínas pp1a e pp1ab, e clivadas pelas proteases codificadas por ORF1a para produzir 16 proteínas não estruturais que formam o complexo RNA replicase-transcriptase. O complexo direciona a produção de RNA com sentido negativo [(-) RNA] através da replicação e transcrição. Durante a replicação, cópias de RNA de comprimento total (-) do genoma são produzidas e usadas como modelos para o genoma de RNA de comprimento total (+). Durante a transcrição, um subconjunto de 7 a 9 RNAs subgenômicos, incluindo aqueles que codificam todas as proteínas estruturais são produzidos através da transcrição descontínua. Apenas o primeiro quadro de leitura aberto (ORFs) mais próximo a 5' é traduzido. Os nucleocapsídeos virais são montados a partir do RNA genômico e da proteína N no citoplasma, seguidos de brotamento no lúmen do compartimento intermediário do Retículo Endoplasmático (ER)-Golgi (ERGIC). Os vírus são liberados da célula infectada por exocitose. SARS-CoV=coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave; MERS-CoV=coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio; S=Splice; E=envelope; M=membrana; N=nucleocapsídeo.

Fonte: SONG et al., 2019.

## Coronavírus humano SARS-CoV-2 (COVID-19)

O SARS-CoV-2 (COVID-19) é o sétimo membro da família Coronaviridae capaz de infectar humanos. Três desses coronavírus, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 (COVID-19), podem causar doenças graves; ao passo que quatro destes vírus, HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e HCoV-229E estão associados a sintomas respiratórios leves. Antes da epidemia causada pelo SARS-CoV, os coronavírus eram considerados causadores de infecções respiratórias leves e autolimitadas em humanos (CHEN, LIU, GUO, 2020).

Os coronavírus são endêmicos nas diferentes populações humanas, causando 15-30% das infecções do trato respiratório a cada ano no mundo. Eles causam doenças mais graves em neonatos, idosos, e em indivíduos com doenças subjacentes (GUO et al., 2020). Desde o início deste século, já houve três surtos zoonóticos causados por  $\beta$ -coronavírus; SARS-CoV em 2002-2003, MERS-CoV em 2012 e SARS-CoV-2 (COVID-19) no final de 2019 (CHEN, LIU, GUO, 2020).

O SARS-CoV, um  $\beta$ -coronavírus do grupo 2b foi identificado como o agente causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) que causou uma epidemia em 2002-2003 na província de Guangdong, China. Durante a epidemia de 2002-2003, ocorreram 8.098 casos com 774 óbitos, com uma taxa de mortalidade de 9%. Essa taxa foi muito maior em idosos acima de 60 anos, ao redor de 50% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

A epidemia resultou na perda de quase US\$ 40 bilhões dólares pela paralisação das atividades econômicas no sudeste da Ásia e Toronto no Canadá durante vários meses. A epidemia teve início em um hotel em Hong Kong e se espalhou para mais de duas dezenas de países. Durante a epidemia, vírus intimamente relacionados foram isolados em diferentes espécies exóticas de animais, como civetas das palmeiras do Himalaia (*Paguma larvata*) e cães-guaxinim (*Nyctereuteus procyonoides*) (GUAN et al., 2003; AZHAR et al., 2014; CUI et al., 2019).

Acredita-se que o SARS-CoV se originou a partir do contato com o morcego-de-ferradura-grande chinês (*Rhinolophus ferrumequinum*), uma vez que a sequência genômica do SARS-CoV-2 (COVID-19) é 96,2% idêntica ao CoV-RaTG13 de morcegos, e 79,5% com o SARS-CoV (ZHOU et al., 2020). Embora alguns humanos nos mercados de animais apresentassem evidências sorológicas de infecção prévia pelo SARS-CoV, estes não apresentavam sintomas clínicos significativos (GUAN et al., 2003).

Enquanto a epidemia pelo SARS-CoV foi controlada em 2003 e o vírus não retornou desde então, em 2012 no Oriente Médio, surgiu o coronavírus humano da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), causando infecções graves do trato respiratório em humanos na Arábia Saudita e outros países do Oriente Médio. O surto não se acelerou em 2013, mas casos esporádicos continuaram durante o resto do ano. Em abril de 2014, um pico de mais de 200 casos e quase 40 mortes ocorreram, provocando temores de que o vírus tenha sofrido mutação e adquirido a capacidade de transmissão entre os seres humanos (ZAKI et al., 2012).

Acredita-se que o aumento do número de casos tenha sido o resultado do aprimoramento dos métodos de detecção e de relatórios combinados com um aumento sazonal no nascimento de dromedários. A partir de agosto de 2014, houve um total de 855 casos de MERS-CoV, com 333 mortes e uma taxa de mortalidade de 40%, segundo o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (MAIER, BICKERTON, BRITTON, 2015).

O MERS-CoV é um  $\beta$ -coronavírus do grupo 2c altamente relacionado a dois coronavírus de morcego, CoV-HKU4 e CoV-HKU5 (VAN BOHEEMEN et al., 2012). Foi identificando um MERS-CoV idêntico em dromedários e humanos em regiões próximas a Arábia Saudita (AZHAR et al., 2014). Acredita-se que o vírus teve um hospedeiro intermediário, uma vez que estudos sorológicos identificaram anticorpos anti-MERS-CoV em dromedários no Oriente Médio (MEYER et al., 2014). Atualmente, permanece indeterminado quantos casos de MERS-CoV podem ser atribuídos a um hospedeiro intermediário em oposição a transmissão de humano para humano.

Como muitos dos primeiros casos de SARS-CoV-2 (COVID-19) estavam ligados ao mercado de frutos do mar e vida selvagem de Huanan na província de Hubei, China, é imperativo que uma fonte animal estivesse presente nesse local. Dada a semelhança do SARS-CoV-2 com os coronavírus do tipo SARS, particularmente o CoV-RaTG13, é plausível que os morcegos tenham atuado como reservatório do SARS-CoV-2 (COVID-19) (SONG et al., 2019).

Surtos anteriores de  $\beta$ -coronavírus em humanos envolveram exposição direta a outros animais que não morcegos, incluindo civetas (SARS-CoV) e dromedários (MERS-CoV), que carregam vírus geneticamente semelhantes ao SARS-CoV-1 ou MERS-CoV, respectivamente. Porém, análises genômicas iniciais indicaram que os pangolins malaios (*Manis javanica*) importados ilegalmente na província de Guangdong apresentavam um coronavírus semelhante ao SARS-CoV-2 (LAM et al., 2020).

Embora o coronavírus do morcego (CoV-RaTG13) permaneça filogeneticamente mais próximo ao SARS-CoV-2 (COVID-19), o coronavírus do pangolim malaio é idêntico ao SARS-CoV-2 (COVID-19) em todos os seis principais resíduos de RBD (LAM et al., 2020).

Estimativas do tempo do ancestral comum mais recente do SARS-CoV-2 (COVID-19) usando os dados da sequência genômica atualmente disponíveis apontam para o surgimento do vírus no final de novembro a início de dezembro de 2019, compatível com os primeiros casos confirmados retrospectivamente (KHAN et al., 2020).

## TRANSMISSÃO

A disseminação do MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2 (COVID-19) ocorre principalmente através de gotículas respiratórias produzidas por uma pessoa infectada ao tossir ou espirrar, se depositar em objetos e superfícies; além da transmissão por aerossol por pacientes submetidos a intubação orotraqueal ou aspiração de vias aéreas. O vírus pode ser eliminado pelas fezes em 17% dos casos, mesmo na ausência de sintomas respiratórios (GUO et al., 2020). São particularmente vulneráveis os profissionais de saúde que prestam assistência aos pacientes, contribuindo para a disseminação da epidemia. Outras formas de contaminação incluem o contato pessoa-pessoa e contato de pessoas infectadas com objetos ou superfícies, com subsequente contato por uma pessoa susceptível, que leva as mãos a boca, nariz ou olhos (CHEN, LIU, GUO, 2020).

O SARS-CoV-2 (COVID-19) infecta principalmente células epiteliais no pulmão, além de ser capaz de penetrar no interior de macrófagos e células dendríticas, porém levando a uma infecção abortiva (SPIEGEL et al., 2006) importante na produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias que contribuem para a patogênese da infecção (LAW et al., 2005).

O período de incubação para o SARS-CoV-2 (COVID-19) varia de 2 a 14 dias (média de 5,2 dias), onde 90% dos infectados não apresentam sintomatologia clínica relevante, não necessitando de intervenção médica intensiva. A transmissibilidade ocorre em média no sétimo dia após o início dos sintomas clínicos, normalmente sem o surgimento de sinais e sintomas clínicos significativos (CHEN, LIU, GUO, 2020).

Diferentemente das infecções por coronavírus em mulheres grávidas causadas por SARS-CoV e MERS-CoV, o SARS-CoV-2 (COVID-19) não leva a morte materna, e semelhante as gestações com SARS-CoV e MERS-CoV, não houve casos confirmados de transmissão intrauterina de SARS-CoV-2 (COVID-19) das mães para seus fetos. Todas as amostras neonatais testadas, incluindo placentas, foram negativas por RT-PCR para SARS-CoV-2 (SCHWARTZ, 2020).

A susceptibilidade ao SARS-CoV-2 (COVID-19) é universal; e não se tem certeza que a imunidade em pessoas contaminadas que não evoluíram para o óbito é protetora e prolongada (KHAN et al., 2020). Na infecção pelo SARS-CoV-2 até 11 de março de 2020, 121.564 casos foram confirmados em mais de 110 países, com 4.373 mortes (DONG, DU, GARDNER, 2020).

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2 (COVID-19)

Os sinais e sintomas associados a infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) são principalmente respiratórios, onde as pessoas podem apresentar febre, tosse, dificuldade respiratória, rinorréia, dor de garganta, dor muscular, dor no peito, conjuntivite, náuseas, vômitos e diarreia. As complicações associadas a infecção incluem lesão cardíaca aguda e infecção bacteriana secundária. Em alguns pacientes, até o final da primeira semana de infecção a doença pode progredir para lesão pulmonar aguda, pneumonia, insuficiência respiratória, insuficiência renal e morte. Esta progressão está associada ao aumento da síntese de citocinas e quimiocinas como IL-2, IL-7, IL-10, TNF- $\alpha$ , GC-CSF, IP10, MCP1 e MIP1A (CHEN, LIU, GUO, 2020).

O tempo médio entre o início dos sintomas e dispnéia é de 5 dias, da hospitalização de 7 dias e da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) de 8 dias. A recuperação tem início a partir da segunda a terceira semana de infecção. A taxa de mortalidade varia de 1,5-3,6%, podendo chegar a 50-75% em pacientes acima dos 50 anos de idade e com comorbidades como câncer, hipertensão arterial sistêmica, doença respiratória crônica; diabetes; doença cardiovascular; escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) elevado; níveis séricos elevados de proteína C reativa, dímero D, ferritina, troponina, mioglobina e IL-6. Os achados laboratoriais incluem linfocitopenia e aumento dos níveis séricos de proteína C e dímero D; e alterações na radiografia e tomografiado tórax, com a presença de infiltrado pulmonar intersticial e periférico (LIU et al., 2020).

O SARS-Cov-2 (COVID-19) pode acometer o sistema cardiovascular, podendo levar ao surgimento de arritmias, isquemia miocárdica, miocardite e choque. A maioria dos óbitos está relacionada a insuficiência respiratória, choque, disfunção ventricular e complicações renais, principalmente entre o 14o e 20o dia de infecção (GUO et al., 2020).

## DIAGNÓSTICO

O Ministério da Saúde (MS) do Brasil definiu clinicamente como suspeitos de infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) pessoas que nos últimos 14 dias tenham retornado de viagem internacional apresentando febre e um dos sinais ou sintomas respiratórios como dispnéia, tosse, escarro, congestão nasal/conjuntival, dificuldade de deglutição, dor de garganta, cianose e saturação de O<sub>2</sub> <95% (<https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/pdf/21>).

Os casos prováveis incluem pessoas que apresentaram contato domiciliar nos últimos 14 dias, que residam ou trabalhem no domicílio de casos suspeitos ou confirmados de SARS-CoV-2 (COVID-19), apresentem febre e pelo menos um dos sinais ou sintomas respiratórios para suspeitos de infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) ou outros sintomas inespecíficos como fadiga, artralgia/mialgia, calafrios, dor de cabeça, linfadenopatia, náuseas, vômitos e diarreia. Os casos graves são aqueles onde os pacientes apresentam febre, dispnéia, saturação de O<sub>2</sub><95%, tiragem intercostal, batimento de asa de nariz, inapetência, desidratação, hipotensão e confusão mental. Crianças podem apresentar cianose, movimento paradoxal do abdômen, hipotensão, inapetência, anorexia e convulsão (<https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/pdf/21>).

A contagem de leucócitos é normal ou baixa; pode haver linfopenia, e uma contagem de linfócitos<1000 está associada a doença grave. A contagem de plaquetas geralmente é normal ou levemente baixa. Os níveis séricos de proteína C reativa (PCR) e o tempo de hemossedimentação (VHS) são elevadas, mas os níveis de procalcitonina são normais. Um alto nível de procalcitonina pode indicar uma coinfeção bacteriana. Os níveis de ALT/AST, tempo de protrombina, creatinina, dímero D, CPK e LDH podem estar elevados e associados a forma grave da doença (SINGAHAL, 2020).

Os casos confirmados laboratorialmente são aqueles suspeitos ou prováveis com resultado positivo pelo RT-PCR em tempo real (protocolo Charité, Berlim-Alemanha), ao passo que os casos clínico-epidemiológicos confirmados são aqueles suspeitos ou prováveis que tiveram contato próximo ou domiciliar confirmado laboratorialmente; que apresente febre ou pelo menos um dos sinais ou sintomas respiratórios nos últimos 14 dias após o contato, e que não foi possível realizar investigação laboratorial específica (TANG et al., 2020a).

O diagnóstico laboratorial é importante em locais onde o vírus continua a circular. A identificação de casos orienta o desenvolvimento de medidas de saúde pública para controlar surtos. O RT-PCR é o método de escolha para o diagnóstico do SARS-CoV-2 (COVID-19), como multiplex em tempo real, embora possa ser realizado o sequenciamento parcial ou total do genoma viral a partir de amostras respiratórias (esfregaço da garganta/esfregaço nasofaríngeo/escarro/aspirados endotraqueais e lavado broncoalveolar). O vírus também pode ser detectado nas fezes e, em casos graves no sangue (SINGAHAL, 2020). Os ensaios sorológicos são importantes nos casos em que o RNA é difícil isolar ou não está mais presente, e para estudos epidemiológicos (GUO et al., 2020).

O diagnóstico diferencial deve ser realizado em pacientes com sintomas respiratórios ou de síndrome gripal para influenza, parainfluenza, adenovírus, rinovírus, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano, outros coronavírus e pneumonia bacteriana (KHAN et al., 2020).

## TRATAMENTO

Atualmente não existe tratamento antiviral específico para a infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19). In vitro, os interferons (IFNs) são parcialmente eficazes, e em combinação com ribavirina ou remdesivir apresentam aumento da atividade in vitro quando comparado aos IFNs isoladamente contra alguns coronavírus; no entanto, a eficácia dessa combinação in vivo requer avaliação adicional (STOCKMAN, BELLAMY, GARNER, 2006).

O remdesivir, um análogo da adenosina, se incorpora em novas cadeias virais de RNA e resulta em uma terminação pré-madura, apresenta boa atividade in vitro e in vivo contra a infecção e capacidade de replicação do SARS-CoV e MERS-CoV, possuindo por analogia virológica e funcional potencial efeito no tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) (REINA, 2020).

A hidroxicloroquina, um antimalárico que interfere com o tráfico e acidificação vesicular, importante para a ativação de proteases endossômica, inibe in vitro a replicação do SARS-CoV, HCoV-229E e SARS-CoV-2 (COVID-19), porém são necessários mais estudos para comprovar a sua eficácia in vivo (HUANG et al., 2020), uma vez que a dependência destes vírus por um pH baixo na via endossômica é indireta (TANG et al., 2020b).

O Conselho Indiano de Pesquisa Médica recomenda o uso da hidroxicloroquina para profilaxia (INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH, 2020) de todos os profissionais de saúde que estão envolvidos no cuidado de casos suspeitos ou confirmados de SARS-CoV-2 (COVID-19) (400 mg duas vezes ao dia no primeiro dia, seguido de 400 mg uma vez por semana nas próximas sete semanas); contatos domésticos assintomáticos confirmado laboratorialmente (400 mg duas vezes ao dia no primeiro dia, seguido de 400 mg uma vez por semana nas próximas três semanas) (AGRAWAL, GOEL, GUPTA, 2020). Contudo, não é recomendado seu uso em casos de profilaxia pré ou pós-exposição em indivíduos com suspeita de exposição para SARS-CoV-2 (COVID-19) (WRITING GROUP OF THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY AND JOHNS HOPKINS HOSPITAL COVID-19 TREATMENT GUIDANCE WORKING GROUP, 2020).

Pacientes com suspeita ou confirmados para o SARS-CoV-2 (COVID-19) que não necessitam de serviço de saúde ou hospitalização devem ficar em isolamento domiciliar. Estes pacientes devem ser orientados a realizarem rx de tórax, hemograma e testes

bioquímicos antes da dispensa. Na iminência de sinais da doença, este deve retornar e ser hospitalizado imediatamente (KHAN et al., 2020).

Os pacientes com imunossupressão devem ser hospitalizados, devendo ser realizado novo teste molecular antes da alta hospitalar ou mantido em quarto de enfermaria sem isolamento. Os pacientes que necessitam de internação prolongada devem realizar teste molecular para a liberação do isolamento, independente da ausência de febre e outros sintomas (ADHIKARI et al., 2020).

Na presença de dificuldade respiratória, hipoxemia ou choque os pacientes devem ser submetidos a oxigenoterapia; na ausência de choque deve-se instalar o tratamento conservador de fluidos, e uso de antimicrobianos empíricos para o controle de patógenos oportunistas, evitando o uso de corticosteróides sistêmicos (DU et al., 2020).

No surgimento de insuficiência respiratória hipoxêmica persistente e SDRA deve-se instituir ventilação mecânica, e na impossibilidade de ventilação não invasiva, intubação endotraqueal (MO et al., 2020).

No surgimento de choque séptico são utilizados cristalóides isotônicos; vasopressores no choque persistente ou após ressuscitação hídrica, ou hidrocortisona ou prednisolona em casos de choque persistente que necessitem de doses crescentes de vasopressores (WJITEWICZ et al., 2020).

Pacientes que sofreram alta durante os sete primeiros dias do início do quadro infeccioso devem ser alertados sobre a possibilidade de piora e surgimento tardio de febre ou sinais respiratórios como dispnéia, taquicardia, dor pleurítica e fadiga (KHAN et al., 2020).

## PREVENÇÃO E CONTROLE

Não existe vacina disponível para prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19), constituindo-se a melhor maneira de prevenção a não exposição ao vírus na forma isolamento social; higienização das mãos com água e sabão ou preparações alcoólicas; evitar o toque do nariz, olhos ou boca sem higienização adequada das mãos; cobrir o nariz e boca ao tossir ou espirrar com lenço descartável; limpar e desinfetar objetos e superfícies tocados com frequência. Aliada a prevenção individual, deve-se instituir um sistema de vigilância sanitária, testes diagnósticos e quarentena (ADHIKARI et al., 2020).

As pessoas devem evitar áreas lotadas e adiar viagens não essenciais para locais com transmissão contínua. Eles devem ser solicitados a praticar a higiene da tosse, tossindo na manga/tecido em vez das mãos e praticar a higiene das mãos com frequência a cada 15 a 20 minutos. Pacientes com sintomas respiratórios devem utilizar máscaras cirúrgicas. O uso da máscara por pessoas saudáveis em locais públicos não demonstrou proteção contra infecções virais respiratórias e atualmente não é recomendado pela OMS. No entanto, na China, foi solicitado que as pessoas usassem máscaras em público, e reuniões em larga escala foram proibidas (SINGAHAL, 2020).

Em casos de infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) o paciente deve ser isolado em quarto privado bem ventilado com porta fechada. Os profissionais que atenderem estes pacientes devem utilizar equipamento de proteção individual adequado, e os profissionais de limpeza devem realizar a varredura úmida do chão com produtos base de cloro, álcool, fenol, iodoformas ou derivados do amônio quaternário; e depois ensaboar, enxaguar e secar o local (RABENAU et al., 2005).

É importante o cuidado na retirada de roupas sujas. O tratamento de resíduos deve ser enquadrado na categoria agente biológico classe 3 de risco, com transmissão de alto risco individual e moderado risco para a comunidade, devendo os resíduos enquadrados na categoria A1 Resolução RDC/ANVISA de 28 de março de 2018 (ANVISA, 2018).

Os resíduos devem ser recolhidos em saco leitoso, identificados pelo símbolo de substância infectante ou rótulo de fundo branco, desenho e contornos pretos, mantidos em recipiente de material lavável resistente a punctura, vazamento, tombamento, canto arredondados e tampa com sistema de abertura sem contato manual (ANVISA, 2018).

## CONSIDERAÇÕES

A última década testemunhou epidemias causadas pelos coronavírus da MERS-CoV, SARS-CoV e o SARS-CoV-2 (COVID-19). Ainda não existem vacinas ou agentes terapêuticos licenciados para tratar a infecção por coronavírus, indicando uma necessidade urgente de desenvolver vacinas eficazes ou profilaxia pós-exposição para evitar futuras epidemias.

## REFERÊNCIAS

- ADHIKARI, S.P.; et al., Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. v.9, n.1, p.29, 2020.
- AGRAWAL, S.; GOEL, A.D.; GUPTA, N. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. *Monaldi Arch Chest Dis*. v.90, n.1, p.1-2, 2020.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA. RDC Nº 222, DE 28 DE MARÇO DE 2018.
- AZHAR, E.I.; et al., Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med*. v.370, n.26, p.2499-2505, 2014.
- CERAOLO, C.; GIORGI, F.M. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *J Med Virol*. v.92, n.5, p.522-528, 2020.
- CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. v.92, n.4, p.418-423, 2020.
- CHOUHRY, H.; et al., Middle east respiratory syndrome: pathogenesis and therapeutic developments. *Future Virol*. v.14, n.4, p.237-246, 2019.
- CUI, J.; et al., Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. v.17, n.3, p.181-192, 2019.
- DE WIT, E.; et al., SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. v.14, n.8, p.523-534, 2016.
- DONG, E.; DU, H.; GARDNER, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- DU, Y.; et al., Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Resp Crit Care Med*. 2020. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
- FOSTER, P.; et al., Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020. doi: 10.1073/pnas.2004999117.
- GOMEZ, D.E.; WEESE, J.S. Viral enteritis in calves. *Can Vet J*. v.58, n.12, p.1267-1274, 2017.
- GUAN, Y.; et al., Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*. v.302, n.5643, p.276-278, 2003.
- GUO, Y-R.; et al., The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Mil Med Res*. v.11, p.1-10, 2020.

- HOFFMAN, M.; et al., SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. pii: S0092-8674(20)30229-4, 2020.  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3427425/RDC\\_222\\_2018\\_.pdf/c5d3081d-b331-4626-8448-c9aa426ec410](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3427425/RDC_222_2018_.pdf/c5d3081d-b331-4626-8448-c9aa426ec410)
- HUANG, M.; et al., Treating COVID-19 with chloroquine. *J Mol Cell Biol*. pii: mjaa014, 2020.
- INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH [Internet]. Advisory on the use of Hydroxychloroquin as prophylaxis for SARSCoV2 infection. Available from: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxy>.
- KHAN, S.; et al., The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol*. 2020, doi: 10.1128/JCM.00187-20.
- KOONIN, E.V.; et al., Global organization and proposed megatonomy of the virus world. *Microbiol Mol Biol Rev*. v.84, n.2, p.e00061-19, 2020.
- LAM, T.T.; et al., Identifying SARS-CoV-2 related coronavirus in Malayan pangolins. *Nature*. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2169-0.
- LICITRA, B.N.; UHAMEL, G.E.; WHITAKER, G.R. Canine enteric coronaviruses: emerging viral pathogens with distinct recombinant spike proteins. *Viruses*. v.6, n.8, p.3363-3376, 2014.
- LIU, J.; et al., Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. v.92, n.5, p.491-494, 2020.
- MAIER, H.J.; BICKERTON, E.; BRITTON, P. Preface: coronaviruses. *Methods Mol Biol* 1282. v.1, 2015, 284p.
- MENACHERY, V.D.; et al., Trypsin treatment unlocks barrier for zoonotic bat coronavirus infection. *J Virol*. v.94, n.5, p. e01774-19, 2020.
- MEYER, B.; et al., Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerg Infect Dis*. v.20, p.552-559, 2014.
- MILEK, J.; BLICHARZ-DOMANSKA, K. Coronavirus in avian species-review with focus on epidemiology and diagnosis in wild birds. *J Vet Res*. v.62, n.3, p.249-255, 2018.
- MO, P.; et al., Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa270.
- PEIRIS, J.S.M; GUAN, Y.; YUEN, K.Y. Severe acute respiratory syndrome. *Nature Medicine*. v.10, n.12, p.S88-S97, 2004.
- PUSTERLA, N.; et al., Enteric coronavirus infection in adult horse. *Vet J*. v.231, p.13-18, 2018.
- RABENAU, H.F.; et al., Efficacy of various disinfectants against SARS coronavirus. *J Hosp Infect*. v.61, n.2, p.107-111, 2005.
- REINA, J. Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter*. 2020. pii: reina01apr2020.
- SCHAWARTZ, D.A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA.
- SCHOEMAN, D.; FIELDING, B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Viol J*. v.16, n.1, p.69, 2019.

- SINGHAL, T. A review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* v.87, v.4, p.281-286, 2020.
- SKINNER, D.; MARRO, B.S.; LANE, T.E. Chemokine CXCL10 and coronavirus-induced neurologic disease. *Viral Immunol.* v.32, n.1, p.25-37, 2019.
- SOHRABI, C.; et al., World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* v.76, p.71-76, 2020.
- SONG, Z.; et al., From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses,* v.11, n.1, p.1-28, 2019.
- SPIEGEL, M.; et al., Interaction of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus with dendritic cells. *J Gen Virol.* v.87, p.1953-1960, 2006.
- STOCKMAN, L.J.; BELLAMY, R.; GARNER, P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* v.3, p.e343, 2006.
- TANG, T.; et al., Coronavirus membrane fusion mechanism offers as a potential target for antiviral development. *Antiviral Res.* 2020b. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104792.
- TANG, Y.W.; et al., The laboratory diagnosis of COVID-19 infection: current issues and challenges. *J Clin Microbiol.* 2020a, pii: JCM.00512-20.
- VAN BOHEEMEN, S.; et al., Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio.* v.3, n.6, p.e00473-12, 2012.
- WALKER, P.J.; et al., Changes to virus taxonomy and the International Code of virus classification and nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2019). *Arch Virol.* v.164, n.9, p.2417-2429, 2019.
- WANG, Q.; et al., Emerging and re-emerging coronavirus in pigs. *Curr Opin Virol.* v.34, p.39-49, 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION WHO Guidelines for the Global Surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), 2004. Updated Recommendations. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/mers-cov/en/>
- WRAPP, D.; et al., Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* v.367, p.1260-1263, 2020.
- WRITING GROUP OF THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY AND JOHNS HOPKINS HOSPITAL COVID-19 TREATMENT GUIDANCE WORKING GROUP [Internet]. JHMI Clinical Guidance for Available Pharmacologic Therapies for COVID-19. Available from: [https://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub?cmd=repview&type=4791112&name=3\\_538747\\_PDF](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub?cmd=repview&type=4791112&name=3_538747_PDF).
- WU, F.; et al., A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* v.579, n.7798, p.265-269, 2020.
- WUITEWICZ, M.; et al., COVID-19-what should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther.* v.52, n.1, p.34-41, 2020.
- ZAKI, A.M.; et al., Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* v.367, p.1814-1820, 2012.
- ZENG, Z.Q.; et al., Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *Eur J Clin Microbiol Infect.* v.37, n.2, p.363-369, 2018.
- ZHANG, S.F.; et al., Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou. *PLoS One.* v.13, n.1, p.e0191789, 2018.



CORONAVIROSES: DO SARS-COV E MERS-COV AO SARS-COV-2 (COVID-19)  
CORONAVIRUSES: FROM SARS-COV AND MERS-COV TO SARS-COV-2 (COVID-19)

ZHOU, P.; et al., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. v.579, n.7798, p.270-273, 2020.