

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions

Autores: Yuen, Kit-San; Ye, Zi-Wei; Fung, Sin-Yee; *et al.*

Publicado em: Cell & Bioscience, 16 March 2020

DOI: doi.org/10.1186/s13578-020-00404-4

SARS-CoV-2 e COVID-19: as questões de pesquisa mais importantes

Resumo: A doença Coronavírus 2019 (COVID-19) causada pela síndrome respiratória severa e aguda (SARS-CoV-2) é uma emergência de saúde global em andamento. Aqui, elencamos as nove maiores questões de pesquisa a respeito da transmissão do vírus, disseminação assintomática e pré-sintomática do vírus, diagnóstico, tratamento, desenvolvimento de vacina, origem do vírus e patogênese viral.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, COVID-19, novo coronavírus 2019 (2019-nCoV), pneumonia do novo coronavírus (NCP)

O 2019-nCoV causa um surto em andamento de uma doença do trato respiratório inferior chamada inicialmente pelo governo Chinês de pneumonia do novo coronavírus (NCP). O nome da doença foi subsequentemente recomendado como COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde. Enquanto isso, 2019-nCoV foi renomeado como SARS-CoV-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus. A partir de 24 de fevereiro de 2020, mais de 80.000 casos confirmados incluindo mais de 2.700 mortes relatadas ao redor do

mundo, afetando, no mínimo, 37 países. A OMS declarou esse cenário como uma emergência de saúde global no final de janeiro de 2020. O epicentro desse surto em andamento é a cidade de Wuhan na Província de Hubei da China central, sendo que o mercado atacadista de frutos do mar de Huanan é pelo menos um dos lugares onde SARS-CoV-2 proveniente de um animal desconhecido deve ter ultrapassado a barreira entre espécies para infectar humanos.

Um estudo pioneiro conduzido na cidade de Shenzhen, próximo de Hong Kong, por um grupo de clínicos e cientistas da Universidade de Hong Kong, providenciaram a primeira evidência concreta da transmissão da SARS-CoV-2 humano a humano [1]. Esse é um excelente exemplo de como um estudo clínico de alta qualidade pode fazer uma grande diferença no enquadramento político. Várias características clínicas importantes da COVID-19 também foram documentadas nesse estudo. Primeiro, uma taxa de ataque de 83% no contexto familiar é assustadoramente alta, indicando a alta transmissibilidade da SARS-CoV-2. Segundo, as manifestações clínicas da COVID-19 nessa gama familiar de leve a moderado com sintomas mais sistemáticos e anormalidades radiológicas mais graves

vistas em pacientes mais velhos. Geralmente, COVID-19 parece ser menos grave que a SARS. Terceiro, uma criança assintomática foi encontrada com opacidades pulmonares em vidro-fosco em seu pulmão e RNA de SARS-CoV-2 em sua amostra de escarro. Esse achado de disseminação assintomática do vírus aumenta a possibilidade da transmissão do SARS-CoV-2 de portadores assintomáticos para outros, que mais tarde serão confirmados por outros [2]. Finalmente, a apresentação de diarreia em dois adultos jovens da mesma família sugere também a possibilidade do envolvimento do trato gastrointestinal na infecção da SARS-CoV-2 e de transmissão fecal-oral. O estudo criou as condições para o controle e gerenciamento da COVID-19 [1]. O trabalho foi concluído em tempo hábil e os pesquisadores demonstraram grande coragem e liderança em um momento de muita dificuldade quando as autoridades Chinesas não conseguiram reconhecer a transmissão generalizada pessoa a pessoa da SARS-CoV-2 antes de 20 de janeiro de 2020.

Vários artigos interessantes sobre a SARS-CoV-2 e COVID-19 foram publicados nas últimas semanas para relatar o reservatório evolutivo [3], possível hospedeiro intermediário [4] e sequência genômica [5] do SARS-CoV-2, assim como as características clínicas da COVID-19 [6,7]. Em vista desses achados e das urgentes necessidades de prevenção e controle do SARS-CoV-2 e COVID-19, neste artigo destacamos as questões de pesquisa mais importantes no campo a partir de nossas perspectivas pessoais.

A primeira questão diz respeito a como o SARS-CoV-2 é transmitido atualmente no epicentro de Wuhan. A fim de minimizar a disseminação do SARS-CoV-2, a China bloqueou Wuhan e cidades vizinhas desde o dia 23 de janeiro de 2020. A medida de controle sem precedentes, incluindo a suspensão de todo transporte urbano, aparentemente foi bem-sucedida no sentido de prevenir mais disseminações do SARS-CoV-2 para outras cidades. Contudo, o número de casos confirmados em Wuhan continua aumentando. Portanto, é crucial determinar se o aumento é devido a um grande número de indivíduos infectados antes do bloqueio e/ou falha na prevenção da disseminação

intrafamiliar, transmissão adquirida no hospital ou comunitária. Baseado no número de casos exportados de Wuhan para cidades de fora da China continental, foi previsto que possa haver mais de 70.000 indivíduos infectados com SARS-CoV-2 em 25 de janeiro de 2020 em Wuhan [8]. Isso deve ser determinado experimentalmente em Wuhan, conforme discutido abaixo e revelará se o número real de pessoas infectadas e portadores assintomáticos são, de fato, severamente subestimados. Além da detecção de RNA viral, a medição de anticorpos IgM e IgG bem como de antígenos seria muito útil. Várias áreas residenciais representativas devem ser selecionadas para uma análise detalhada para que um panorama geral seja obtido. A análise deve incluir todos os indivíduos saudáveis e doentes na área, com o objetivo de identificar pessoas que se recuperaram de uma infecção ou que estão tendo uma infecção ativa. A relação de portadores assintomáticos também deve ser determinada. A análise também deve se estender para detecção de RNA e antígeno do vírus da gripe. A atividade da gripe sazonal em Wuhan também atingiu um pico no início de 2020. Será interessante avaliar se a temporada de gripe terminou e quantas pessoas com febre no momento estão realmente infectadas com o vírus da gripe. Medidas precisas de controle para SARS-CoV-2 devem ser projetadas sob medida para grupos de alto risco com base nos resultados dessa análise. Diferenciar pessoas com gripe e preveni-las da infecção por SARS-CoV-2 em ambiente hospitalar pode ser essencial.

A segunda questão é o quão transmissível e patogênico é o SARS-CoV-2 em disseminações terciárias e quaternárias para os seres humanos. A transmissão contínua de SARS-CoV-2 em Wuhan sugere que as disseminações terciária e quaternária ocorreram. Comparado com a disseminação primária e secundária, durante o qual o SARS-CoV-2 foi transmitido de animal para humano e de humano para humano, a taxa de transmissão tem aumentado e a patogenicidade diminuída? Alternativamente, o vírus é menos transmissível após várias passagens em humanos? A análise retrospectiva de todos os casos confirmados em Wuhan deve ser muito informativa. As respostas às

questões acima são a chave para o desfecho desse surto. Se a transmissão é enfraquecida, o surto pode finalmente chegar a um fim no qual o SARS-CoV-2 é erradicado nos humanos. Inversamente, se a transmissão efetiva puder se sustentar, a chance do SARS-CoV-2 tornar-se outro coronavírus humano adquirido na comunidade aumenta, assim como os outros quatro coronavírus humanos (229E, OC43, HKU1 e NL63), causando apenas resfriado comum. O número reprodutivo básico (R0) da SARS-CoV-2 foi estimado em 2,68, resultando em um tempo de duplicação da epidemia de cerca de 6,4 dias [8]. Outras estimativas de R0 podem subir até 4, superior ao do SARS-CoV, que é inferior a 2. A determinação do R0 real esclarecerá se, e até que ponto, medidas de controle de infecção são eficazes.

A terceira questão diz respeito à importância da excreção do vírus assintomático e pré-sintomático na transmissão do SARS-CoV-2. A excreção viral nas fases assintomática e pré-sintomática apresenta um grande desafio ao controle de infecções [1, 2]. Além disso, pacientes com sintomas leves e inespecíficos também são difíceis de identificar e colocar em quarentena. Notavelmente, a ausência de febre na infecção por SARS-CoV-2 (12,1%) é mais frequente do que no SARS-CoV (1%) e por infecção por Coronavírus por Síndrome Respiratória no Oriente Médio (MERS-CoV; 2%) [6]. Em vista disso, a efetividade de usar a detecção de febre como método de vigilância deve ser revista. No entanto, com base em estudos anteriores sobre o vírus influenza e coronavírus humano adquirido na comunidade, as cargas virais nos portadores assintomáticos são relativamente baixas [9]. Se esse também é o caso do SARS-CoV-2, o risco deve permanecer baixo. Estudos sobre história natural da infecção por SARS-CoV-2 em humanos são necessários com urgência. Identificando uma coorte de portadores assintomáticos em Wuhan e acompanhando suas cargas virais, as apresentações clínicas e títulos de anticorpos ao longo do tempo fornecerão pistas sobre quantos dos indivíduos apresentam sintomas em uma fase posterior, se a excreção dos vírus desses indivíduos é de fato menos vigorosa e com que

frequência eles podem transmitir o SARS-CoV-2 para outros.

A quarta questão diz respeito à importância da via fecal-oral na transmissão de SARS-CoV-2. Além da transmissão por gotículas e contato próximo, a via fecal-oral de SARS-CoV mostra-se importante em determinadas circunstâncias. O envolvimento gastrointestinal da infecção por SARS-CoV-2 e o isolamento de SARS-CoV-2 de amostras fecais de pacientes dão suporte à importância da via fecal-oral na transmissão do SARS-CoV-2. Embora a diarreia seja raramente observada em estudos com grandes coortes [6, 7], a possibilidade de transmissão de SARS-CoV-2 via esgoto, resíduos, água contaminada, sistema de ar condicionado e aerossóis não pode ser subestimada, principalmente em casos como o do cruzeiro Diamond Princess, com 3.700 pessoas, entre as quais pelo menos 742 foram confirmados para a infecção por SARS-CoV-2, plausivelmente como resultado de um evento de superdispersão. Investigações adicionais são necessárias para determinar o papel da transmissão via fecal-oral nesses casos e dentro das áreas residenciais representativas selecionadas para estudos epidemiológicos detalhados em Wuhan, conforme discutido anteriormente.

A quinta questão diz respeito a como o COVID-19 deve ser diagnosticado e quais reagentes de diagnóstico devem ser disponibilizados. A detecção de RNA do SARS-CoV-2 baseado na RT-PCR de amostras respiratórias fornece o único teste diagnóstico específico na fase inicial do surto. Esse teste tem desempenhado um papel muito crítico na detecção precoce de pacientes infectados com SARS-CoV-2 fora de Wuhan, implicando que ocorreu uma infecção generalizada do vírus em Wuhan pelo menos no início de 2020. Isso também pressionou as autoridades chinesas a reconhecer a gravidade da situação. Devido a dificuldades na amostragem e em outros problemas técnicos neste teste, em um ponto no início de fevereiro, pacientes diagnosticados clinicamente com opacidades pulmonares em vidro fosco típicas na TC do tórax também foram contados como casos confirmados, para que os pacientes fossem

identificados e colocados em quarentena o mais rápido possível. Kits de ELISA para detecção de anticorpos IgM e IgG contra o antígeno N e outras proteínas do SARS-CoV-2 também ficaram disponíveis mais recentemente. Isso tornou possível o diagnóstico específico da infecção em andamento e passada. Particularmente, a soroconversão para anticorpos IgM normalmente ocorre alguns dias mais cedo que o da IgG. Os reagentes de ELISA para detecção de antígenos do SARS-CoV-2, como os dos tipos S e N, ainda são necessários com urgência e forneceriam outro teste altamente complementar à detecção de RNA viral.

A sexta questão diz respeito a como o COVID-19 deve ser tratado e quais opções de tratamento devem ser disponibilizadas. O COVID-19 é uma doença autolimitada em mais de 80% dos pacientes. Pneumonia grave ocorreu em 15% dos casos, como revelado em estudos com grandes coortes de pacientes. A fatalidade bruta de casos é de 3,4% em todo o mundo em 25 de fevereiro de 2020. Essa taxa é de 4,4% para pacientes em Wuhan, 4,0% para pacientes em Hubei e 0,92% para pacientes fora de Hubei. A fatalidade extremamente alta em Wuhan pode ser explicada pelo colapso de hospitais, um grande número de pacientes não diagnosticados, tratamento subótimo ou uma combinação desses fatores. Até hoje, nós ainda não possuímos nenhuma droga anti-SARS-CoV-2 específica, mas o remdesivir, medicamento anti-Ebola, pode vir a se tornar uma droga comprovadamente eficaz. Como um análogo de nucleotídeo, o remdesivir mostrou-se eficaz na prevenção da replicação do MERS-CoV em macacos. A gravidade da doença, replicação viral e dano pulmonar foram reduzidos quando o medicamento foi administrado, seja antes ou após infecção com MERS-CoV [10]. Esses resultados fornecem a base para um teste rápido dos efeitos benéficos do remdesivir em relação ao COVID-19. Outros agentes antivirais dignos de mais investigações clínicas incluem ribavirina, os inibidores de protease, como lopinavir e ritonavir, interferon $\alpha 2b$, interferon β , fosfato de cloroquina e Arbidol. No entanto, também devemos ter em mente os efeitos colaterais desses agentes antivirais. Por exemplo, interferons do tipo I, incluindo interferon $\alpha 2b$

e interferon β , são bem conhecidos por sua atividade antiviral. Seus efeitos benéficos logo no início da fase de infecção são bem conhecidos. No entanto, a administração numa fase posterior acarreta o risco de que possam piorar a cascata de citocinas e exacerbar a inflamação. Notavelmente, os esteroides tem sido amplamente utilizados experimentalmente no tratamento da SARS e ainda são preferidos por alguns médicos chineses no tratamento de COVID-19. É dito que são capazes de parar a cascata de citocinas e prevenir a fibrose pulmonar. No entanto, a janela em que os esteroides podem ser benéficos para pacientes com COVID19 é muito estreita. Em outras palavras, os esteroides só podem ser usados quando o SARS-CoV-2 já foi eliminado pela resposta imune sistema imune humano. Caso contrário, a replicação de SARS-CoV-2 será aumentada, levando a exacerbação dos sintomas, propagação substancial do vírus pelo corpo e aumento do risco para transmissão nosocomial e infecção secundária. Nesse sentido, será interessante determinar se os relatos de infecção fúngica nos pulmões de alguns pacientes em Wuhan podem estar relacionados ao uso indevido de esteroides. No entanto, a triagem de novos produtos farmacêuticos, compostos de pequenas moléculas e outros agentes que possuem efeitos potentes contra o SARS-CoV-2 obterá com sucesso novos e melhores compostos e agentes de chumbo que podem ser úteis no tratamento de COVID-19.

A sétima questão é se vacinas inativadas são opções viáveis para o SARS-CoV-2. A chance de que o SARS-CoV-2 se tornará endêmico em algumas áreas ou mesmo pandêmico aumentou devido à sua alta transmissibilidade, à disseminação assintomática e pré-sintomática do vírus, o alto número de pacientes com sintomas leves, assim como evidências para eventos de grande propagação. Portanto, o desenvolvimento de vacinas se torna necessário para a prevenção e erradicação definitiva do SARS-CoV-2. Vacinas inativas são os principais tipos de vacinas convencionais que poderiam ser facilmente produzidas e rapidamente desenvolvidas. Nesse sentido, os vírus do SARS-CoV-2 podem ser quimicamente e/ou fisicamente inativados para ativar anticorpos neutralizantes. No caso do SARS-

CoV-2 e MERS-COV, anticorpos neutralizantes foram induzidos com sucesso e de forma robusta por uma vacina inativada em todos os tipos de experimentos feitos em animais, mas existem preocupações quanto à piora do quadro de infecção viral relacionada aos anticorpos e outros problemas de segurança. Enquanto vacinas inativas ainda devem ser testadas, abordagens alternativas incluem vacinas vivas atenuadas, vacinas de subunidades e vacinas à base de vetores. Todos esses merecem mais investigações e testes em animais.

A oitava questão está relacionada com a origem do SARS-CoV-2 e COVID-19. Para resumir, dois vírus parentais do SARS-CoV-2 foram agora identificados. O primeiro é o coronavírus de morcego RaTG13 encontrado em *Rhinolopus affinis* uma espécie de morcego da província de Yunnan e ele compartilha uma identidade de sequência genômica total de 96,2% com o SARS-CoV-2 [3]. Entretanto, RaTG13 pode não ser o antecessor imediato do SARS-CoV-2 porque não é previsto usar o mesmo receptor ACE2 usado pelo SARS-CoV-2 devido a sequência divergir no domínio de ligação ao receptor, compartilhando identidade de apenas 89% na sequência de aminoácidos com a de SARS-CoV-2. O segundo é um grupo de betacoronavírus encontrado em espécies de pequenos mamíferos ameaçados de extinção conhecidos como pangolins [4], os quais são frequentemente consumidos como fonte de proteínas no sul da China. Eles possuem uma sequência de nucleotídeos 90% idêntica ao do SARS-CoV-2, mas carregam um domínio de ligação ao receptor previsto para interagir com ACE2 e compartilham 97,4% da sequência de aminoácidos deste domínio com o SARS-CoV-2. Esse grupo de coronavírus está intimamente relacionado a ambos, tanto ao SARS-CoV-2, quanto ao RaTG13, mas, aparentemente, é improvável que eles sejam os antecessores imediatos do SARS-CoV-2 tendo em vista a divergência da sequência em todo o genoma. Muitas hipóteses envolvendo recombinação, convergência e adaptação têm sido apresentadas para sugerir o provável caminho evolucionário do SARS-CoV-2, mas nenhuma é apoiada por evidências diretas. Ainda não existe concordância sobre quais animais podem servir de reservatórios e hospedeiros intermediários do SARS-

CoV-2. Embora o mercado de frutos do mar de Huanan tenha sido apontado como a fonte original do SARS-CoV-2 e COVID-19, existem evidências para o envolvimento de outros mercados de animais selvagens de Wuhan. Além disso, a possibilidade de um grande disseminador humano no mercado de Huanan ainda não foi descartada. Mais investigações são necessárias para esclarecer as origens do SARS-CoV-2 e COVID-19.

A nona questão se refere ao porquê o SARS-CoV-2 é menos patogênico. Se a patogenicidade reduzida do SARS-CoV-2 é o resultado da adaptação a humanos, será de grande importância identificar as bases moleculares desta adaptação. A indução de uma cascata de citocinas é a principal causa da inflamação patogênica tanto em SARS, quanto COVID-19. O SARS-CoV é conhecido por ser excessivamente potente na supressão da imunidade antiviral e da ativação da resposta pró-inflamatória. É, portanto, intrigante avaliar como o SARS-CoV-2 pode ser diferente do SARS-CoV nas propriedades antagonistas de interferon e nas propriedades ativadoras do inflamassoma. É importante ressaltar que alguns antagonistas de interferon e ativadores do inflamassoma codificados pelo SARS-CoV não são conservadas no SARS-CoV-2. Particularmente, ORF3 e ORF8 no SARS-CoV-2 são altamente divergentes do ORF3a e ORF8b no SARS-CoV, os quais são conhecidos por induzir a ativação do inflamassoma por NLRP3. O ORF3 do SARS-CoV-2 é também significativamente diferente do antagonista de interferon ORF3b do SARS-CoV. Portanto, essas proteínas virais de SARS-CoV e SARS-CoV-2 devem ser comparadas por suas habilidades de modularem respostas antivirais e pró-inflamatórias. A hipótese de que o SARS-CoV-2 pode ser menos eficiente na supressão da resposta antiviral e na ativação do inflamassoma NLRP3 devem ser testadas experimentalmente.

Muito progresso tem sido feito na vigilância e controle de doenças infecciosas na China depois do surto do SARS-CoV em 2003. De lá pra cá, pesquisas virológicas também foram fortalecidas no país. O novo relatório para doenças e o sistema de vigilância funcionaram

relativamente bem durante a pandemia de gripe suína que ocorreu em 2009. Novos patógenos virais, tais como o vírus influenza aviário H7N9 e a síndrome de febre severa trombocitopênica do bunyavirus também foram descobertos nos últimos anos [11, 12], indicando a força e o vigor da vigilância de doenças infecciosas e da pesquisa virológica da China. Entretanto, o atual curso do SARS-CoV-2 não apenas causou significativa morbidade e mortalidade na China, mas também revelou grandes problemas sistemáticos de controle e prevenção de doenças infecciosas no país. Infelizmente, muitas lições do surto de 2003 não foram aprendidas. Ressalta-se que os profissionais de controle de doenças, médicos e cientistas não estão interconectados na luta contra o SARS-CoV-2 e COVID-19. Além do mais, decisões importantes não foram feitas por especialistas da área. Assim, espera-se que essas questões sejam tratadas de maneira rápida e decisiva durante e após o surto.

Anteriormente foram discutidas as duas possibilidades de desdobramento deste surto. Se o SARS-CoV-2 não for eliminado dos humanos por meio de quarentena e de outras medidas, ele ainda poderá ser erradicado por meio da vacinação. Se ele se atenuar em um outro coronavírus humano adquirido na comunidade, causando sintomas leves no trato respiratório, semelhante aos outros quatro coronavírus humanos associados ao resfriado comum, também não será um desastre. Antes do SARS-CoV-2 se atenuar em uma forma muito menos virulenta, o diagnóstico precoce e um melhor tratamento para casos graves são a chave para a redução da mortalidade. Devemos nos manter vigilantes, mas existem motivos para um otimismo cauteloso. Redobrar nossos esforços de pesquisa sobre o SARS-COV-2 e COVID-19 solidificará a base científica por meio das quais decisões importantes são tomadas.

Reconhecimentos:

Agradecimentos a Pearl Chan, Hinson Cheung, Terence Lee e Kam-Leung Siu pela leitura crítica do artigo.

Contribuições de autores:

KSY e DYJ escreveram o artigo com contribuições de ZWY, SYF e CPC. Todos os autores leram e aprovaram o artigo final.

Financiamento:

A pesquisa sobre coronavírus em nosso laboratório foi financiada pelo Departamento de Saúde de Hong Kong e Fundo de Pesquisa Médica (HKM – 15 – M01) e pelo Conselho de Concessões de Pesquisa (T11 – 707 / 15 – R).

Disponibilidade de dados e materiais:

Não aplicável.

Aprovação ética e consentimento em participação:

Não aplicável.

Consentimento para publicações

Não aplicável.

Interesses competitivos:

Nenhum potencial conflito de interesses foi relatado pelos autores.

Detalhes do autor:

¹Escola de Ciências Biomédicas, Universidade de Hong Kong, Laboratório 3 / Bloco F, 21 Sasson Road, Pokfulam, Hong Kong. ²Departamento de Microbiologia, Universidade de Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong.

Referências:

1. Chan JFW, Yuam S, Kok KH, To KKw, Chu J, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CCY, Poom WES, Tspo HW, Lo SKF, Chan KH, Poon VKM, Chan, WM, Ip Jd, Cai JP, Cheng VCC, Chen H, Hui CKM, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a Family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
2. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

4. Lam TTY, Shum MHH, Zhu HC, Tong YG, Ni XB, Liao YS, Wei W, Cheung WYM, Li WJ, Li LF, Leung GM, Holmes EC, Hu YL, Guan Y. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *BioRxiv*. 2020.

<https://doi.org/10.1101/2020.02.13.945485>.

5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).

6. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–22.

7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019, novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan China. *JAMA*. 2020.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

8. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395(10225):689–97.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9).

9. Heimdal I, Moe N, Krokstad S, Christensen A, Skanke LH, Nordbø SA, Døllner H. Human coronavirus in hospitalized children with respiratory tract infections: a 9-year population-based study from Norway. *J Infect Dis*. 2019;219(8):1198–206.

10. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, Scott D, Cihlar T, Feldmann H. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS*. 2020.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>.

11. Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, Chen J, Jie Z, Qiu H, Xu K, Xu X, Lu H, Zhu W, Gao Z, Xiang N, Chen Y, He Z, Gu Y, Zhang Z, Yang Y, Zhao X, Zhou L, Li X, Zou S, Zhang Y, Li X, Yang L, Guo J, Dong J, Li Q, Dong L, Zhu Y, Bai T, Wang S, Hao P, Yang W, Zhang Y, Han J, Yu H, Li D, Gao GF, Wu G, Wang YU, Yuen Z, Shu Y. Human infection with a novel avian-origin influenza virus. *N Engl J Med*. 2013;368:1888–977.

12. Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, Zhang L, Zhang QF, Popov VL, Li C, Qu J, Li Q, Zhang YP, Hai R, Wu W, Wang Q, Zhan FX, Wang XJ, Kan B, Wang SW, Wan KL, Jing HQ, Lu JX, Yin WW, Zhou H, Guan XH, Liu JF, Bi ZQ, Liu GH, Ren J, Wang H, Zhao Z, Song JD, He JR, Wan T, Zhang JS, Fu XP, Sun LN, Dong XP, Feng ZJ, Yang WZ, Hong T, Zhang Y, Walker DH, Wang Y, Li DX. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1523–32.

Traduzido por¹: Brenda Malucelli Rocha, Giovanna Dias Escarante, Christyan H.T. Takahashi

Revisado por¹: Erika Yumi Takahashi, João Vitor Taffarel

Supervisão²: Dra. Ana Paula Carneiro Brandalize

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.