

ARTIGO ESPECIAL

SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus

JOSÉ NELSON S. S. COUCEIRO, PhD^{*1}
1º Ten (T) TAILAH BERNARDO DE ALMEIDA, PhD^{*2}
SÂMILA NATIANE FERREIRA, MSc^{*3}
RAISSA MIRELLA DOS SANTOS CUNHA DA COSTA^{*4}
JOSÉ ROBERTO DE SOUZA ALMUIÑA^{*5}
PEDRO CELSO BRAGA ALEXANDRE, PhD^{*6}
CT (Md) BRUNO VÍTOR MARTINS SANTIAGO, MSc^{*7}
CMG (Md) MARCELO LEAL GREGÓRIO^{*8}
1º Ten (RM2-S) SHANA PRISCILA COUTINHO BARROSO, PhD^{*9}

Resumo: Os coronavírus humanos (HCoVs) têm sido a segunda causa de quadros benignos de resfriado. Em dezembro de 2019, na China, surgiu uma nova variante de coronavírus, o SARS-CoV-2, que foi inicialmente descrito como uma pneumonia de agente desconhecido. A pandemia de COVID-19 parece ter começado na cidade chinesa de Wuhan e sua transmissão assustadoramente rápida para outros países resultou na declaração de uma emergência de saúde global pela Organização Mundial da Saúde. Nesta revisão, compilamos os principais dados, publicados em periódicos científicos, sobre o SARS-CoV-2 e a evolução da COVID-19 no primeiro semestre de 2020. O novo coronavírus dissemina-se principalmente pela transmissão de pessoa a pessoa, através do contato próximo. A replicação viral primária ocorre, presumivelmente, em mucosa epitelial do sistema respiratório superior, disseminando-se, em seguida, no sistema respiratório inferior e mucosa gastrointestinal. Conforme estudos clínicos, os sintomas são semelhantes a resfriados e quadros gripais, podendo evoluir para sintomas relacionados à infecção do sistema respiratório inferior, náuseas e diarreia. A implementação de medidas apropriadas de prevenção é uma parte crítica e integral do manejo clínico dos pacientes e deve ser iniciada desde a entrada dos mesmos nos locais assistenciais. É necessário o treinamento continuado de toda a equipe hospitalar para uso de equipamentos de proteção e o uso de estratégias que possibilitem a melhoria da assistência, sem expor de forma adicional os profissionais de saúde. Os testes diagnósticos para COVID-19 são essenciais para rastrear e evitar a transmissão do vírus, entender a epidemiologia e gerenciar o número de casos. Manter o desenvolvimento científico é vital para identificar e elaborar estratégias eficazes para superar essa pandemia e as próximas que certamente virão.

Palavras-chave: COVID-19; Pandemia; Síndrome Respiratória Aguda Grave.

Abstract: Human coronaviruses (HCoVs) have been the second leading cause of benign colds. A new variant of coronavirus, SARS-CoV-2, appeared in China in December 2019, which was initially described as an unknown agent for pneumonia. COVID-19 pandemic appears to have started in the Chinese city of Wuhan and its frighteningly rapid transmission to other countries resulted in the World Health Organization declaring a global health emergency. In this review, we compiled the main data about SARS-CoV-2 published in scientific journals, and the evolution of Covid-19 in the first half of 2020. The new coronavirus spreads mainly through human-to-human transmission, of those in close contact. It has been assumed

Submetido em: 28/6/2020

Aprovado em: 20/9/2020

^{*1} Biólogo - virologista. Professor adjunto do Instituto de Microbiologia Paulo de Goés. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Doutor em Ciência (Microbiologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: jncouceiro@micro.ufrj.br

^{*2} Bióloga - geneticista. Pesquisadora do Instituto de Estudos do Mar Almirante Paulo Moreira. Doutora em Ciências Biológicas (genética) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: tailah@marinha.mil.br

^{*3} Biomédica. Técnica do Laboratório de Biologia Molecular. Instituto de Pesquisa Biomédica. Hospital Naval Marcílio Dias. Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará. E-mail: samilanatianeferreira@gmail.com

^{*4} Bióloga. Técnica do Laboratório de Biologia Molecular. Instituto de Pesquisa Biomédica. Hospital Naval Marcílio Dias. E-mail: raissam.bio@gmail.com

^{*5} Engenheiro de produção. Gerente da plataforma offshore. Diretoria de Exploração e Produção da Petrobras. E-mail: almuina@petrobras.com.br

^{*6} Biomédico - farmacologista. Professor adjunto da disciplina de Farmacologia. Instituto Biomédico - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Biologia Molecular - Imunofarmacologia pela Fundação Oswaldo Cruz. E-mail: pedro.alexandre@unirio.br

^{*7} Médico - anesthesiologista. Instrutor associado do CET/Hospital Naval Marcílio Dias. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. E-mail: santiago.bruno@posgraduacao.uerj.br

^{*8} Médico - proctologista. Encarregado do Instituto de Pesquisa Biomédica. Hospital Naval Marcílio Dias. Especialista em Gestão em Saúde pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: leal.gregorio@marinha.mil.br

^{*9} Bióloga - virologista. Encarregada do Laboratório de Biologia Molecular. Instituto de Pesquisas Biomédicas. Hospital Naval Marcílio Dias. Doutora em Ciências Biológicas (Química Biológica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: shana.barroso@marinha.mil.br

that the primary viral replication occurs, in the epithelial mucosa of the upper respiratory system, and then spreading to the lower respiratory system and gastrointestinal mucosa. According to clinical studies, the symptoms are similar to colds and flu-like conditions, and they may progress to symptoms related to infection of the lower respiratory system, nausea and diarrhea. Implementation of appropriate preventive measures is a critical and integral part of the clinical management of patients and they must be initiated as soon as these patients enter the care settings. Continued training of the entire hospital team is necessary for the use of protective equipment and the use of strategies that enable the improvement of care, without further exposing health professionals. Diagnostic tests for COVID-19 are essential to track and prevent transmission of the virus, understand epidemiology and manage the number of cases. Maintaining scientific development is vital to identify and develop effective strategies to overcome this pandemic and others that surely will occur in future.

Keywords: COVID-19; Pandemic; Severe Acute Respiratory Syndrome.

INTRODUÇÃO

Os coronavírus humanos (HCoVs) têm sido a segunda causa de quadros benignos de resfriado, atrás somente dos rinovírus, levando ao desenvolvimento de sintomas como coriza, espirros, congestão nasal e dor de garganta, normalmente sem febre e sem sintomas sistêmicos, entretanto, podem causar esporadicamente quadros mais graves em pessoas de grupos de risco. Os HCoVs que causam resfriados em humanos são os coronavírus

229E, OC43, NL63 e HKUI.¹ Contudo, em 2002, a variante SARS-CoV (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave) foi responsável por um grande surto em que foram observados quadros de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), com índice de mortalidade aproximado de 9,6%. Esse surto iniciou-se na China e se espalhou no Sudoeste da Ásia, América do Norte, Europa e África do Sul. Dez anos depois, em 2012, outro coronavírus (MERS-CoV, Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio) foi responsável por quadros de SRAG no Oriente Médio e Coreia do Sul, com casos exportados para outros países, com nível aproximado de 35% de mortalidade. De dezembro de 2019 a janeiro de 2020, 19 casos adicionais de infecções por este coronavírus ainda foram registrados no Oriente Médio.²

Em dezembro de 2019, na China, surgiu uma nova variante de coronavírus, o SARS-CoV-2, que foi inicialmente descrito como uma pneumonia de agente desconhecido. O SARS-CoV e MERS-CoV, considerados como zoonóticos, têm sido detectados em morcegos, civetas e camelos, enquanto o SARS-CoV-2 tem sido associado a morcegos e pangolins.³ Mas também já foi demonstrada a possibilidade do SARS-CoV-2 ser um vírus panzootico, transmissível entre felinos, cobras, tartarugas e outros animais selvagens.²

Os coronavírus são classificados na ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, dividida em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. O SARS-CoV e o MERS-CoV pertencem ao gênero *Betacoronavirus*. O SARS-CoV-2 (inicialmente chamado

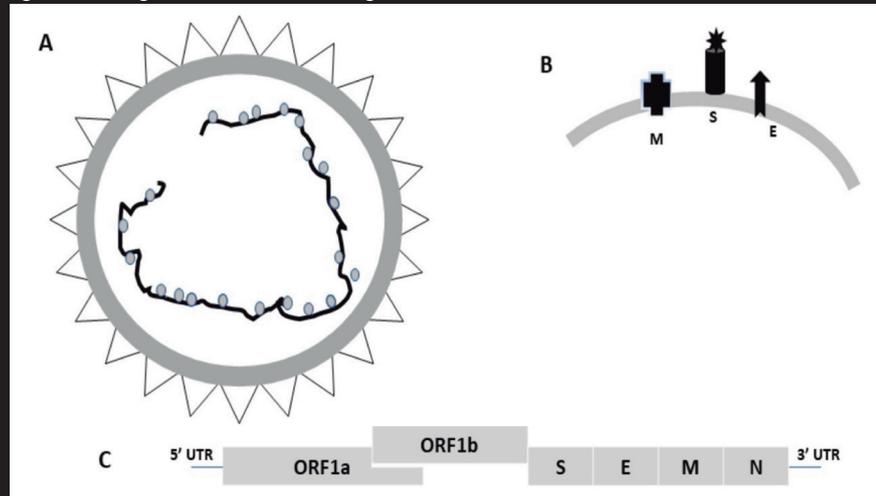
de 2019-nCoV) apresenta aproximadamente 79% de similaridade com o material genético do SARS-CoV e por isso também foi agrupado ao gênero *Betacoronavirus*. Contudo, o Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV, em inglês) até maio de 2020 não havia emitido um comunicado oficializando esta classificação.⁴

Os SARS-CoV-2 são esféricos ou pleomórficos, com diâmetro de 80 a 120 nm, possuindo um envelope glicolipoproteico, de genoma RNA de senso positivo, não segmentado, onde estão inseridas as glicoproteínas transmembranas S e E. O envelope é suportado pela proteína M, que envolve o nucleocapsídeo, de simetria helicoidal, formado de fosfoproteína N, que se liga ao RNA viral.⁵ Seu RNA possui de 26 a 32 kilobases, que dão origem a 16 proteínas não estruturais (Nsp) com diferentes atividades no ciclo replicativo do vírus, entre elas: (a) uma protease (Nsp5), que tem papel de processamento das poliproteínas; (b) proteínas com atividade nos processos de replicação e transcrição do material genético viral; (c) proteínas estruturais (S, E, M e N) e (d) proteínas acessórias. A figura 1 apresenta uma visão geral dos coronavírus e do seu genoma.

A infecção se inicia pela ligação da proteína viral S aos receptores da superfície celular como enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Esta interação cria uma mudança conformacional na proteína, levando à fusão entre o envelope viral e a membrana celular em um mecanismo dependente de pH ácido. Esta fusão é dependente também da clivagem da proteína S por diferentes proteases celulares.⁵

Após a fusão, ocorre a liberação do RNA viral no citoplasma, que fica então disponível para a transcrição e

Figura 1 - Visão geral dos coronavírus e seu genoma



Fonte: Os autores (2020)

Esquema da estrutura e genoma geral dos coronavírus (A), mostrando as ORFs 1a e 1b, codificadoras de proteínas não estruturais, e as ORFs codificadoras das ainda um corte do envelope viral com as três estruturas de superfície S, E e M (B) e do genoma viral (C), mostrando as ORFs 1a e 1b, codificadoras de proteínas não estruturais, e as ORFs codificadoras das proteínas S, E, M e N, esta última formadora do capsídeo viral.

Em 11 de março, a OMS declarou a COVID-19 como pandemia.⁹ Em sua primeira reunião de emergência,¹⁰ foi estimada a taxa de mortalidade da COVID-19 em cerca de 4%. Esforços colaborativos mundiais estão em andamento para entender como o SARS-CoV-2 causa a doença, na tentativa de desenvolver intervenções eficazes para controlá-lo e preveni-lo.¹¹⁻¹⁴

Até o final de julho do ano corrente, o SARS-CoV-2 chegou aos cinco continentes e infectou 17.106.007 pessoas, resultando em 668.910 mortes em todo o mundo.¹⁵⁻¹⁶ O primeiro epicentro da doença foi a China, que acumulou o maior número de infectados e mortes até fevereiro. Porém, com o rápido avanço global do vírus, a Europa identificou que o número de infectados subiu rapidamente, tornando-se o novo epicentro da COVID-19. Os países mais afetados

de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS).⁸ Isso ocorreu apenas um mês após o primeiro caso relatado em 31 de dezembro de 2019.

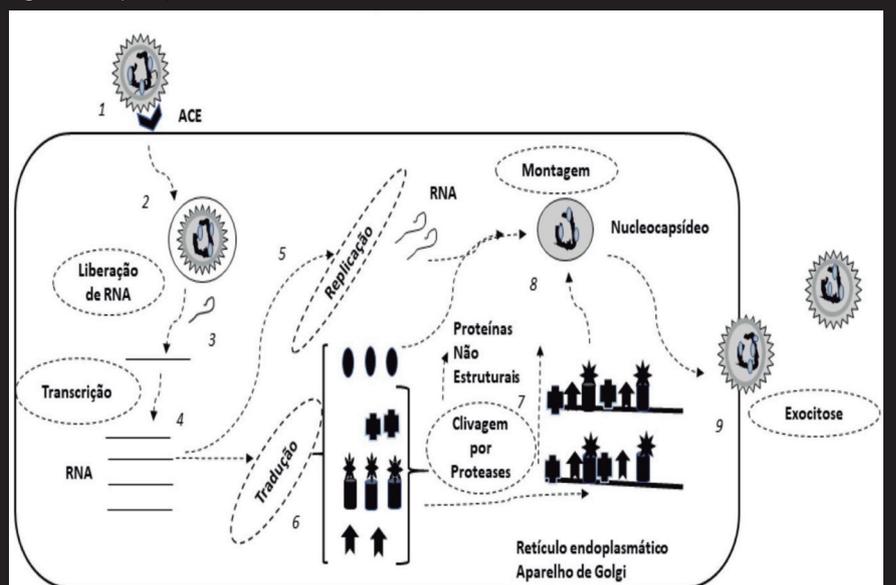
tradução. Após a síntese de uma molécula de RNA fita simples senso negativo, essa servirá como modelo para a iniciação da transcrição de múltiplas sequências genômicas de RNA mensageiro nas células infectadas.⁵

Em seguida, as proteínas S, E e M são traduzidas e inseridas no retículo endoplasmático, movendo-se a partir daí para o complexo de Golgi. A proteína M encapsula o genoma viral, que participa juntamente com a proteína E da montagem das novas partículas virais. Estas se acumulam em vesículas, que eventualmente se unem com a membrana plasmática, ocorrendo então a exocitose para a liberação dos vírus no espaço extracelular.⁵ A figura 2 apresenta o ciclo de biossíntese dos coronavírus.

A pandemia de COVID-19 parece ter sido iniciada na cidade chinesa de Wuhan (província de Hubei)⁶ e sua transmissão assustadoramente rápida para 25 outros países⁷ resultou na declaração de uma emergência de saúde global em 30 de janeiro

de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS).⁸ Isso ocorreu apenas um mês após o primeiro caso relatado em 31 de dezembro de 2019.

Figura 2 - Replicação



Fonte: Os autores (2020)

Esquema da replicação dos coronavírus. O ciclo se inicia com a ligação vírus-célula (1), pela ligação da proteína S ao receptor celular (ACE2 é o mais indicado para SARS-CoV-2), seguindo-se a entrada do vírus (2), a fusão com liberação do RNA no citoplasma (3), a transcrição do RNA viral (4), sua replicação (5) e tradução em proteínas (6), clivagem por proteases (proteína principal: Nsp5) e formação de proteínas não estruturais (7), montagem (8) e exocitose das novas partículas virais (9).

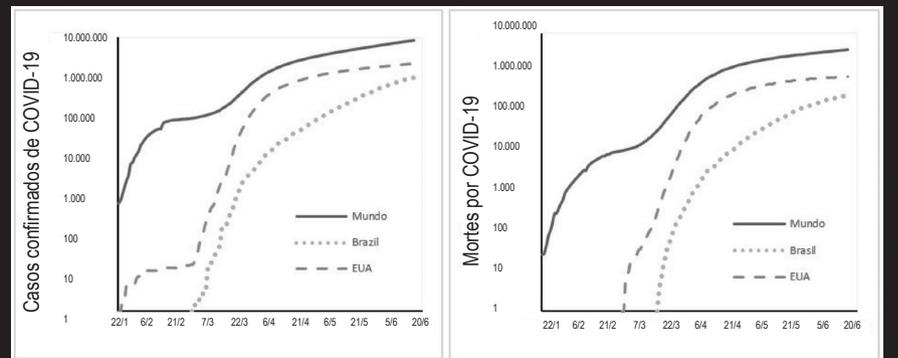
foram Itália, Espanha, França e Reino Unido.¹⁷ Logo depois, foi observado o mesmo cenário nas Américas, sendo os Estados Unidos o país com o maior número de casos e mortes confirmadas, tornando a cidade de Nova York o novo epicentro mundial da pandemia (figura 3). O Brasil já figura, em números absolutos, no 2º lugar de casos confirmados e mortes por COVID-19 no mundo. Em 16 de junho, a taxa mundial de mortalidade da COVID-19 encontrava-se em 5,4% considerando todos os países que registraram casos¹⁶ (figuras 4 e 5).

Dinâmica da transmissão

Segundo o Center for Disease Control and Prevention (CDC, EUA), o SARS-CoV-2 tem se espalhado facilmente, sendo transmitido de forma mais eficiente que o vírus da influenza. O novo coronavírus dissemina-se principalmente pela transmissão de pessoa a pessoa, pelo contato próximo entre indivíduos (até 1 metro de distância). Isso porque os sintomas respiratórios, como tosse ou espirros, produzem gotículas de secreções potencialmente infectadas que podem atingir a mucosa (boca ou nariz) ou conjuntiva (olhos) de qualquer indivíduo que esteja próximo. Ademais, é descrita a presença de material genético do vírus em amostras fecais de pacientes com COVID-19, o que sugere provável transmissão pela via fecal-oral, apesar desta ainda não ter sido confirmada.¹⁸

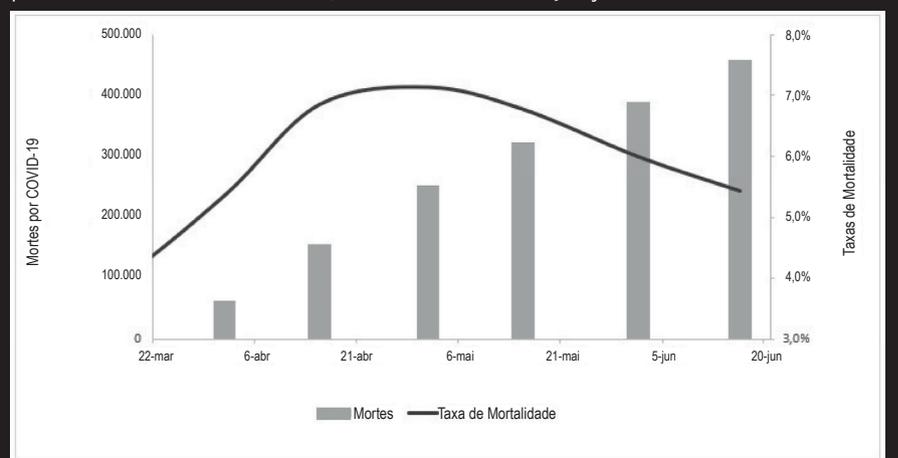
A transmissão por aerossóis também é possível, onde são geradas partículas com diâmetro menor que 5 µm e que permanecem em suspensão no ar por um variável período de tempo, podendo ser transmitidas para indivíduos a distâncias maiores que 1 metro. Este tipo de transmissão ocorre em

Figura 3 - Número total de casos confirmados de COVID-19 no mundo comparados ao Brasil e aos Estados Unidos (A) e número total de óbitos por COVID-19 (B) entre 22 de janeiro a 16 de junho de 2020



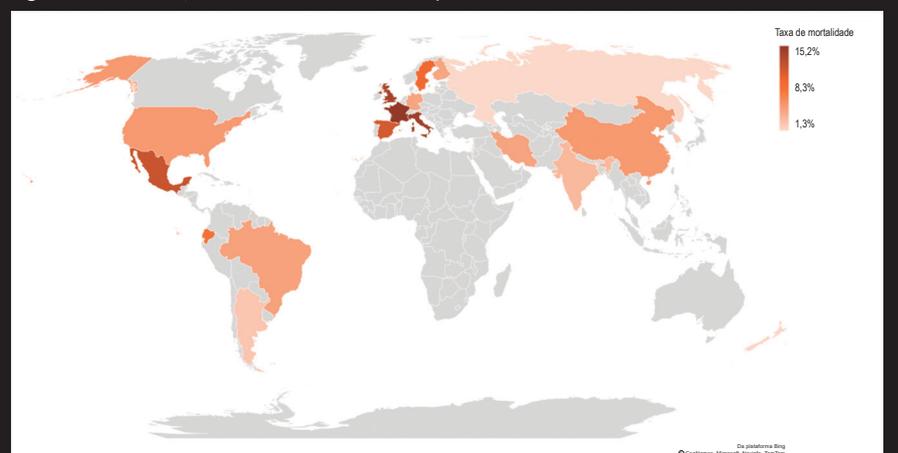
Fonte: Os autores (2020)

Figura 4 - Número de óbitos no mundo por COVID-19 x taxa de mortalidade (número de óbitos pelo número de casos confirmados) entre os meses de março a junho de 2020



Fonte: Os autores (2020)

Figura 5 - Distribuição da taxa de mortalidade por COVID-19 no mundo



Fonte: Os autores (2020)

circunstâncias específicas, como nos seguintes procedimentos: intubação endotraqueal, broncoscopia, aspiração aberta, administração de tratamento nebulizado, ventilação manual antes da intubação, virar o paciente para a posição prona, desconectar o paciente do ventilador, ventilação não invasiva por pressão positiva, traqueostomia e ressuscitação cardiopulmonar.

Uma outra forma de transmissão seria através de fômites contaminados, na qual o indivíduo toca superfícies contaminadas com o vírus e em seguida toca sua própria boca, nariz ou olhos. Em relação a uma possível transmissão de animais para o ser humano, acredita-se que a chance dessa forma de contágio ocorrer seja baixa. Contudo, alguns estudos demonstram que o vírus é capaz de ser transmitido do ser humano para o animal em determinadas situações.¹⁹

Alguns trabalhos demonstraram a presença do material genético viral em amostras de ar de locais onde se encontravam internados pacientes com COVID-19. Contudo, a detecção do material genético, o RNA viral, não é capaz de caracterizar a viabilidade viral, isto é, se o mesmo é transmissível. Novos estudos são necessários para uma melhor caracterização da presença de partículas virais em amostras ambientais.²⁰

Recentemente tem sido discutido o papel e o impacto na transmissão viral dos indivíduos assintomáticos. É importante diferenciá-los dos pré-sintomáticos, indivíduos que não exibem sintomas no momento da testagem, porém apresentam sintomatologia mais tardiamente ao longo da infecção. Estudos sugerem que indivíduos assintomáticos possuem uma chance muito menor de transmitir o vírus do que aqueles que

desenvolvem sintomas. Contudo, os estudos que visam à compreensão da transmissibilidade a partir de assintomáticos são difíceis de conduzir, uma vez que requerem testagem de uma grande parte da população.²¹

Patogênese

A replicação viral primária ocorre, presumivelmente, em mucosa epitelial do sistema respiratório superior, disseminando-se, em seguida, no sistema respiratório inferior e mucosa gastrointestinal, conduzindo a um nível médio de carga viral. Nesta fase, em alguns pacientes, a infecção permanece controlada e assintomática. Já em outros, são observados quadros não respiratórios com lesão aguda de fígado e coração, insuficiência renal, diarreia e acometimento de múltiplos órgãos.²²

Devido ao perfil variado de expressão da proteína ACE2, determinados sítios e órgãos do corpo humano mostram-se mais susceptíveis à infecção pelo SARS-CoV-2, como mucosa nasal, brônquios, pulmões, coração, esôfago, rins, estômago, bexiga, íleo e até tecidos testiculares.²²⁻²³ Quadros de esteatose microvascular moderada e mais baixas atividades lobular e portal do fígado podem estar associados à infecção viral ou ao uso de drogas durante o tratamento.²⁴ Quadros de trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada, provocados pela desregulação da cascata de coagulação com formação alveolar ou sistêmica de coágulos de fibrina, também podem ser observados.²⁵

No que diz respeito aos sintomas respiratórios relacionados à COVID-19, é descrito na literatura que as proteínas virais ORF1ab, ORF10 e ORF3a ligam-se à porção heme da cadeia β

da hemoglobina, com dissociação do ferro e formação de porfirina, levando a um menor carreamento de oxigênio e dióxido de carbono. Isso conduziria a uma intensa inflamação de células pulmonares, pela sua inabilidade na troca destes elementos. Foi também proposto que a formação de complexos entre a proteína viral ORF8, proteínas E de envelope e porfirinas estaria envolvida no processo de patogênese, pela inibição da via anabólica de heme.²⁶

A evolução do quadro infeccioso leva os pulmões a apresentarem dano bilateral difuso nos alvéolos, com observação de exsudatos celulares. Deste modo, são observadas células sinciciais multinucleadas com pneumócitos atípicos, de tamanho aumentado, identificando-se grandes núcleos e citoplasma granular nos espaços alveolares, indicando efeito da replicação viral. A secreção massiva da mucosa em ambos pulmões foi observada em casos fatais de COVID-19. Os pulmões poderão ainda apresentar as seguintes alterações: descamação de pneumócitos, edema pulmonar, formação de membrana hialina e infiltrados inflamatórios intersticiais, formados especialmente por linfócitos, revelando um quadro de SRAG. Tal condição impede que o oxigênio e a circulação cheguem aos pulmões, levando à mortalidade por transtornos respiratórios e lesão aguda deste órgão.²⁷

Uma maior suscetibilidade a esta síndrome já foi associada a fatores genéticos humanos e à ação de citocinas inflamatórias. Mais de 40 genes, tais como ACE2, interleucina 10 (IL-10), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), fator de necrose tumoral (TNF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), têm sido associados ao desenvolvimento e aparecimento de SRAG.

Tais fatores genéticos poderiam então ser utilizados como biomarcadores, além de explicarem molecularmente a doença e serem utilizados como instrumentos de tratamento da COVID-19. Além disso, na SRAG também ocorre a ativação do sistema complemento por vias clássica, alternada e via lectinas, conduzindo ao acúmulo de neutrófilos e macrófagos e à liberação de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21 e TNF- α).²³⁻³⁸

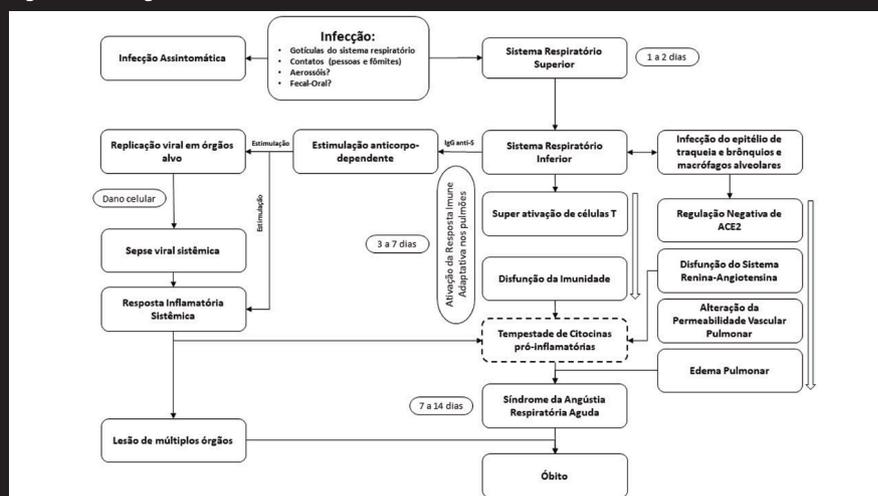
Uma resposta inflamatória pulmonar exacerbada pode ser observada durante a infecção por SARS-CoV-2. A rápida replicação viral e o consequente dano celular, a regulação negativa e a perda de atividade de ACE2, a estimulação anticorpo-dependente da infecção viral e da resposta inflamatória (ADE, *antibody dependent enhancement*) já foram observados em outros vírus e são responsáveis pela inflamação agressiva causada por SARS-CoV-2. O ADE tem sido descrito como capaz de promover a captação viral através da ligação com a porção Fc de anticorpos antiproteína S, facilitando a resposta inflamatória e a replicação viral persistente nos pulmões.²³⁻²⁴ O ataque inicial de replicação viral rápida pode causar a morte massiva de células do epitélio e endotélio, além de extravasamento vascular, desencadeando a produção exuberante de citocinas e quimiocinas, chamada de “tempestade de citocinas”. A perda da função de ACE2 pulmonar pela sua ligação ao vírus tem sido proposta como associada à lesão pulmonar aguda, com a disfunção do sistema renina-angiotensina, o que estimula a inflamação e causa permeabilidade vascular.²⁴

É relatado na literatura que alguns pacientes possuem produção precoce de anticorpos neutralizantes,

podendo experimentar inflamação persistente e até mesmo morte súbita, enquanto outros são capazes de suplantar a resposta inflamatória e eliminar o vírus.²⁷⁻²⁸ A linfopenia já é descrita como um possível fator de risco para a gravidade e mortalidade da doença. Células T CD4+ e T CD8+ periféricas mostram redução e hiperativação em pacientes severos. Altas concentrações de células T CD4+ pró-inflamatórias e grânulos citotóxicos de células T CD8+ também estão presentes, sugerindo resposta imune antiviral e superativação de células T.²³ A figura 6 esquematiza a patogênese em COVID-19.

infecção do sistema respiratório superior” como dor de garganta (13,9% dos casos) e rinorreia (8,5% dos casos), “sintomas relacionados à infecção do sistema respiratório inferior”, dispneia (23,1% dos casos), tosse (70% dos casos), expectoração (31,7% dos casos) e “hemoptise” (2% dos casos), que podem ser acompanhados de “sintomas gastrointestinais”, náuseas/vômitos (5,6% dos casos) e diarreia (7,6% dos casos). Em linhas gerais, a febre está presente em 85% dos casos, 45% deles na fase inicial da infecção, a tosse em 67,7% dos casos, com expectoração em 33,4% dos casos.^{3,24,29}

Figura 6 - Patogênese da COVID-19



Fonte: Os autores (2020)

Esquema da patogênese da infecção da COVID-19, que se inicia pelo contato com materiais originados de sistema respiratório, talvez também do sistema gastrointestinal, com replicação no sistema respiratório superior (1 a 2 dias), atingindo o sistema respiratório inferior, levando à regulação negativa de ACE2, à superativação de células T (ativação de resposta imune adaptativa, 3 a 7 dias), à estimulação anticorpo dependente (ADE, por anticorpos anti-S), e, a partir daí, à resposta inflamatória sistêmica, à tempestade de citocinas, conduzindo à síndrome respiratória aguda grave (SRAG, 7 a 14 dias) e óbito.²³

Sintomas clínicos

Conforme estudos clínicos, os sintomas da patogênese viral se iniciam em “sintomas constitucionais” febre (85,1% dos casos), mialgia (41,9% dos casos), dor de cabeça (12,4% dos casos), fadiga (41,7 dos casos) e calafrios (11,45 dos casos), posteriormente surgem “sintomas relacionados à

Foram ainda observadas complicações como eventos tromboembólicos venosos, inclusive embolia pulmonar.³⁰ Sobre o tempo de pro-trombina aumentado está associado à observação de coagulação vascular disseminada.²⁵ Em relação ao desenvolvimento de sintomas gastrointestinais, ainda não está bem esclarecido

se ocorrem por infecção direta do trato gastrointestinal, envolvimento neurológico ou ação de citocinas.²⁵

Entre os sintomas neurológicos associados à infecção por COVID-19, ainda que tenha sido provada invasão do cérebro, estão a isquemia ou o derrame cerebral, as tonteiras, o estado mental alterado, a síndrome de Guillain-Barré, os distúrbios musculoesqueléticos e a encefalopatia necrotizante aguda.³⁰ A anosmia e ageusia, observadas em cerca de 53% dos casos, possivelmente ocorrem devido à invasão do sistema nervoso central.³¹

Eventos cardiovasculares têm sido observados, tais como: miocardite, pericardite com redução da função sistólica, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca e síndrome coronariana aguda. Além disso, hiperemia conjuntival e aumento da presença de secreções oculares ocorreu em 32% dos pacientes analisados em um estudo clínico chinês, com RT-PCR positivo em lágrimas.³⁰

Diagnóstico laboratorial

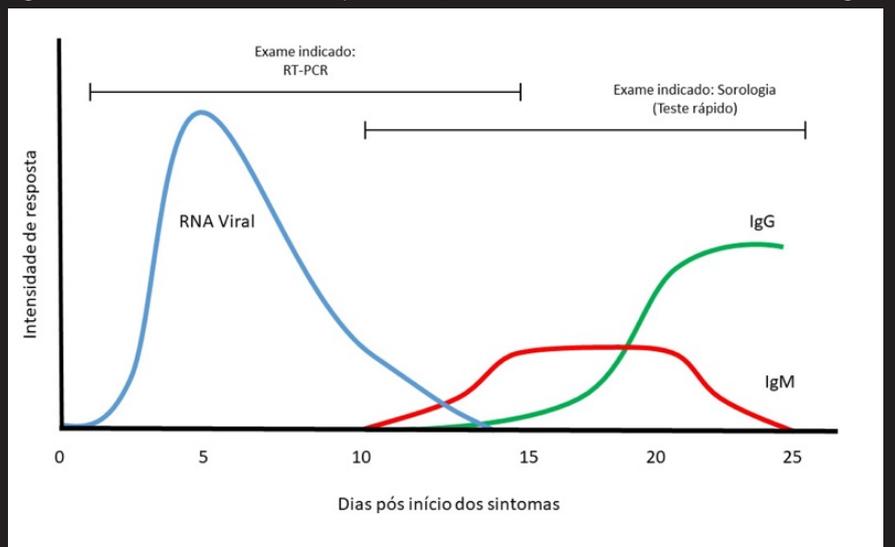
Os testes diagnósticos para COVID-19 são essenciais para rastrear e evitar a transmissão do vírus, entender a epidemiologia e gerenciar o número de casos. O diagnóstico clínico da COVID-19 é feito, na maioria das vezes, pela avaliação dos sintomas, aliados a testes sorológicos e a exames de imagem, principalmente a tomografia computadorizada. Porém, a forma mais segura, considerada como “padrão-ouro” para o diagnóstico de vírus, é a análise da presença do material genético viral (RNA) no indivíduo.³²

Dois tipos de testes têm sido amplamente utilizados para o diagnóstico da COVID-19: o RT-PCR

(Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa), que detecta a presença do material genético viral e os testes imunodiagnósticos, que detectam a presença de anticorpos contra o SARS-CoV-2. A figura 7 sumariza os períodos indicados para os dois tipos de teste.

reação de PCR envolve inicialmente a ligação de sequências específicas a esse DNA que é encontrado somente no vírus e, em seguida, a amplificação dessa região, criando cópias da mesma. Um sinal fluorescente é gerado toda vez que essa amplificação acontece, o que indica a presença do

Figura 7 - Períodos considerados ideais para realização do teste molecular (RT-PCR) e o teste sorológico



Fonte: Os autores (2020)

As curvas representam uma medida de tempo e intensidade de resposta observadas em diferentes artigos.^{24,29,42-43}

RT-PCR

O teste molecular conhecido como RT-PCR consiste na amplificação, ou seja, multiplicação rápida de fragmentos do material genético do vírus, o RNA viral, tratando-se então de um método de detecção direta do vírus. Este tipo de teste é realizado a partir de amostras do sistema respiratório, em que são utilizados *swabs* naso e orofaríngeos para colher secreções do trato respiratório, ou mais recentemente saliva. A partir desse material é feita a reação de RT-PCR e identificado se o material genético do SARS-CoV-2 está presente ou não.³²

Após a coleta da amostra, o RNA viral é extraído e convertido em uma molécula de DNA complementar. A

material genético viral, caracterizando aquela amostra como positiva. Caso o vírus não esteja presente na amostra, não ocorre amplificação e conseqüentemente não é gerado um sinal fluorescente, o que caracteriza então uma amostra como negativa para o coronavírus.³³

Um resultado do RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 geralmente confirma o diagnóstico de COVID-19, uma vez que o número de falsos-positivos (indivíduos negativos que são erroneamente diagnosticados como positivos) para esse tipo de testagem é baixo. Ademais, tal método apresenta menos chances de falsos-negativos quando comparado a outros testes disponíveis no mercado, ou seja, uma menor chance de que indivíduos

positivos para COVID-19 sejam erroneamente diagnosticados como negativos. Ainda assim, um resultado negativo no RT-PCR não exclui uma possível infecção por SARS-CoV-2. Se o teste inicial for negativo, mas a suspeita de COVID-19 permanecer, a OMS recomenda reamostragem e teste de vários locais do trato respiratório.³⁴

A recomendação do CDC, centro de referência internacional em diagnóstico de doenças virais, é que este tipo de teste seja realizado principalmente em pacientes que estejam nos primeiros dias após a infecção, na fase aguda da doença. No entanto, estudos demonstram que a duração da detecção do RNA vai de 13 a 22 dias após o início dos sintomas.³⁵

Testes imunodiagnósticos

Os testes imunodiagnósticos ou sorológicos constituem a maior parte dos popularmente chamados “testes rápidos” e visam à detecção de anticorpos, as imunoglobulinas M e/ou G (IgM e/ou IgG), contra o coronavírus. Esses anticorpos são produzidos naturalmente pelas pessoas que estão infectadas pelo vírus ou foram expostas aos antígenos.³⁶

Esses tipos de testes são feitos com o uso de amostras de sangue, soro ou plasma. A metodologia utilizada é chamada de imunocromatografia, que é a geração de cor a partir de uma reação química entre antígeno (substância estranha ao organismo, no caso o vírus) e anticorpo (elemento de defesa do organismo, mais especificamente IgM e IgG).³⁶

Diferentemente do RT-PCR que caracteriza a fase aguda da doença, os testes sorológicos auxiliam a determinar se o indivíduo foi previamente infectado, ainda que essa pessoa

nunca tenha apresentado sintomas. Os anticorpos são produzidos dias ou até mesmo semanas após a infecção viral. Já é descrito na literatura que, para alguns indivíduos com diagnóstico positivo de COVID-19 confirmado por RT-PCR, quando realizado teste imunológico, não é detectada a presença de anticorpos. Alguns trabalhos sugerem que a maioria dos pacientes inicia a produção de anticorpos contra o coronavírus somente após a segunda semana do início dos sintomas.³⁷

Dessa forma, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o teste rápido é mais indicado a partir de 10 dias após o início dos sintomas.³⁶ É demonstrado na literatura que a maioria dos pacientes com COVID-19 testa positivo para IgG em até 19 dias após o início dos sintomas e que IgM e IgG são detectados nesses pacientes simultânea ou sequencialmente. Os testes rápidos sorológicos diferenciam entre si quanto ao limite de detecção, ao desempenho esperado e ao tempo de leitura.³⁸

É importante destacar que o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) e a ANVISA atualmente não recomendam o uso de teste sorológico como único subsídio para diagnóstico da fase aguda da COVID-19 e enfatizam que este tipo de testagem deve ser utilizado para apoiar a avaliação de indivíduos que se apresentam na fase tardia da doença, quando usados em conjunto com os testes de detecção viral. Os testes sorológicos não têm função de diagnóstico (confirmação ou descarte) de infecção pelo coronavírus.³⁸

Até a presente data, não é totalmente claro se um teste sorológico positivo indica que o indivíduo está imune contra a COVID-19. Portanto,

a recomendação da OMS é que, neste momento, testes sorológicos não sejam utilizados para determinar se um indivíduo está imune ao novo coronavírus ou não, ou ainda que os mesmos estejam livres de uma possível reinfeção.³⁴

No mês de abril de 2020, a ANVISA permitiu que testes rápidos para a detecção de anticorpos para o SARS-CoV-2 fossem comercializados em farmácias. Para o teste rápido, a coleta de sangue é feita a partir de uma lesão puntiforme no dedo e, em seguida, a amostra é colocada em um dispositivo de teste, que dará o resultado entre 10 e 30 minutos. Ainda que o acesso aos testes rápidos tenha sido facilitado, a ANVISA autoriza a utilização destes testes rápidos apenas para o uso profissional, não se tratando então de um autoteste.³⁹

Quando se pensa na epidemiologia da COVID-19, os testes rápidos são extremamente úteis para determinar a proporção de indivíduos previamente infectados com SARS-CoV-2 em uma população, podendo assim auxiliar na caracterização de regiões que tenham um maior número de infecções. Independentemente do teste utilizado para diagnóstico da COVID-19, ressalta-se a importância de que para concluir se há ou não a presença do SARS-CoV-2, os resultados de tais testes devem ser interpretados por um profissional de saúde capacitado e treinado para tal finalidade.³⁹

Antivirais

O uso de fármacos para tratar a COVID-19 não é consenso dentro da comunidade científica, apesar de já existirem inúmeros estudos que abordam os efeitos de diferentes drogas. Existem sete substâncias que estão sendo usadas em grandes

testes clínicos neste momento e que parecem exibir um promissor efeito inibitório sobre a entrada da célula e a replicação viral do SARS-CoV-2:

(a) cloroquina e hidroxiclороquina, drogas estas com eficácia reconhecida no tratamento da malária e de doenças autoimunes; (b) remdesivir (GS-5734), uma nova substância produzida para tratar a infecção por vírus Ebola; (c) lopinavir/ritonavir, medicamentos já utilizados para tratamento do HIV; (d) favipiravir, droga produzida no Japão para atuar contra vírus

da influenza; (e) ivermectina, um potente antiparasitário de uso veterinário e humano e que já demonstrou eficácia contra diversos vírus como o da influenza A e o vírus da dengue; e (f) nitazoxanida, potente antiparasitário e antibiótico, que já demonstrou eficácia também contra subtipos do vírus da influenza (figura 8).

A cloroquina e a hidroxiclороquina

A cloroquina (CQ) e a hidroxiclороquina (HCQ) são drogas produzidas para o tratamento da malária, que pertencem à classe das 4-aminoquinolinas. Esses fármacos foram posteriormente introduzidos no tratamento empírico de várias doenças autoimunes como lúpus e artrite reumatoide, por terem sido descritos mecanismos anti-inflamatórios.⁴⁰ São administrados por via oral, com

boa absorção, apresentam alta biodisponibilidade e têm um elevado volume de distribuição plasmático e uma longa meia-vida de eliminação.⁴¹

de ativação da imunidade adaptativa; 3. inibição da síntese e liberação de citocinas inflamatórias como TNF α (3). Em ensaio *in vitro* contra SARS-CoV-2,

HCQ foi mais potente que CQ na inibição da infecção viral de células Vero.⁴² Estudo anterior, havia demonstrado um potente efeito antiviral da CQ contra SARS-CoV, antes ou depois da exposição celular ao vírus. Isto poderia sugerir tanto um efeito profilático, quanto terapêutico da substância.⁴³

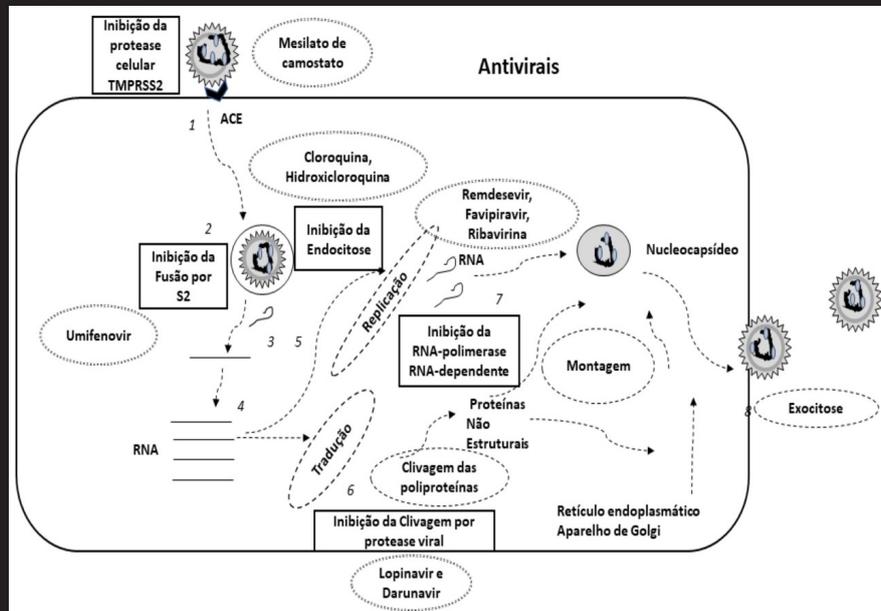
O remdesivir

O remdesivir

é uma nova droga antiviral originalmente usada para tratamento contra os vírus Ebola e Marburg.⁴⁴ O metabólito ativo é capaz de inibir a ação da RNA-polimerase viral e, em última instância, impedir a transcrição do material viral e replicação do mesmo. A administração se dá exclusivamente por via endovenosa, devido ao seu alto metabolismo de primeira passagem. Ademais, a liberação muscular lenta e imprevisível deste fármaco inviabiliza o uso da via intramuscular. Segundo estudos em animais, a excreção do remdesivir se dá predominantemente por via renal e biliar.⁴⁵

Classificado como um inibidor de amplo espectro de vírus de RNA, incluindo membros da família coronavírus, mostrou-se eficaz na inibição e prevenção de MERS-CoV em modelos com primatas.⁴⁶ Além disso, alguns

Figura 8 - Representação simplificada do ciclo de vida do SARS-CoV-2 e potenciais alvos dos medicamentos



Fonte: Os autores (2020)

CQ e HCQ são bases fracas e têm a tendência de se acumularem em ambientes ácidos, em células que contêm melanina, como os olhos e a pele e também em órgãos parenquimatosos como pulmão, fígado e rins, além do coração e músculo esquelético. São metabolizados no fígado pelo complexo de enzimas do citocromo P450 e podem gerar interação medicamentosa com outras drogas.⁴⁰

CQ e HCQ parecem exibir três efeitos no SARS-CoV-2: 1. bloqueio do vírus na célula, por competição à ligação da proteína S do capsídeo viral com ACE2; 2. por serem básicas, CQ e HCQ utilizam o interior dos lisossomos como reservatório, alterando assim o processo de digestão celular e por consequência da apresentação de antígenos, reduzindo o processo

estudos *in vitro* demonstram benefícios deste fármaco no tratamento de COVID-19.⁴⁶⁻⁵⁰ Dados preliminares com aproximadamente 1.000 pacientes hospitalizados com evidência de acometimento pulmonar sugeriram maior rapidez na recuperação de pacientes em uso de remdesivir quando comparados aos que utilizaram placebo.⁵¹

De acordo com o protocolo utilizado no tratamento de Ebola, o esquema terapêutico consiste em uma dose inicial de ataque de 200 mg IV seguido de 9 a 13 dias de uma dose de manutenção de 100 mg IV para pacientes com 40 kg ou mais. Vale ressaltar que embora não existam evidências bem fundamentadas sobre o uso de remdesivir em hepatopatas e renais crônicos, não foram observadas alterações relevantes em pacientes com acometimento renal ou hepático agudo de intensidade grave a moderada associado ao vírus Ebola em uso de remdesivir nas doses estabelecidas em protocolo supracitado.^{45,49}

O lopinavir/ritonavir

Lopinavir e ritonavir são fármacos da classe dos inibidores de protease viral, desenvolvidos para tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). São utilizados em sinergismo, pela elevada ação de inibição das enzimas do complexo CYP450 que tem o ritonavir, aumentando assim a meia-vida e tempo de ação do lopinavir. Conhecido pelo nome comercial Kaletra, o comprimido combinado é administrado por via oral e eliminado principalmente pela via hepatobiliar.⁴⁴

A combinação mostrou atividade contra o coronavírus pela inibição da protease tipo 3-quimiotripsina.⁵² Estudos *in vitro* e duas séries de caso mostraram vantagens no uso

do lopinavir/ritonavir para tratamento de SARS.⁵³⁻⁵⁵ Em estudo com 199 pacientes, dos quais 99 receberam lopinavir/ritonavir (LPV/r) e 100 receberam tratamento padrão, não foi encontrada superioridade clínica ou diminuição da mortalidade no grupo em uso do antirretroviral em relação ao grupo controle. Outro estudo com 86 pacientes positivos para SARS-CoV-2 com sintomas de leve a moderados, dos quais 34 foram tratados com LPV/r, 35 com arbidol e 17 não receberam nenhum tipo de antiviral, também não demonstrou benefício no uso destes dois fármacos em relação ao grupo controle. Em verdade, mais pacientes do grupo em tratamento com lopinavir/ritonavir evoluíram com deterioração do quadro em relação aos outros grupos.⁵⁶⁻⁵⁷

Em estudos envolvendo pacientes com coronavírus, as doses utilizadas têm variado de 200 mg/100 mg a 400 mg/100 mg de LPV/r, duas vezes ao dia, em um período total de 14 dias. Não há necessidade de ajuste renal ou hepático, embora seja recomendada atenção em pacientes hepatopatas graves.⁵⁵

O favipiravir

O favipiravir é um pró-fármaco, derivado de pirazina carboxiamida, tendo como metabólito ativo o favipiravir ibofuranosil-5'-trifosfato, este metabólito é um análogo base nitrogenada purina e interfere na replicação viral pela incorporação no RNA viral e, com isso, inibindo a RNA polimerase viral. Possui um amplo espectro antiviral aprovado inicialmente para tratamento do vírus da influenza no Japão.⁵⁰⁻⁵¹

Uma revisão recente sobre o tema demonstrou relativa segurança no uso de favipiravir, sendo os efeitos

adversos mais comuns as manifestações gastrointestinais e a elevação sérica de ácido úrico, sendo este último mais preocupante. O medicamento é administrado por via oral e possui metabolização e excreção hepática. O esquema terapêutico pode variar, sendo que o aprovado para tratamento de influenza no Japão é uma dose de ataque de 1.600 mg em duas tomadas no primeiro dia de tratamento evoluindo para 600 mg a cada 12 horas, completando um total de 5 dias.⁵⁸

Outro estudo sobre a eficácia antiviral em 80 pacientes, 35 em uso de favipiravir e 45 em uso de lopinavir/ritonavir, utilizando a mesma dosagem preconizada para tratamento de influenza, com um período total de 14 dias, evidenciou redução precoce da carga viral e melhora no padrão da imagem radiológica do tórax. Entretanto, os resultados encontrados podem ser questionados, por tratar-se de um estudo não randomizado e aberto com um número amostral total reduzido.⁵⁹ Em um trabalho prospectivo, multicêntrico, randomizado, controlado e aberto realizado com um total de 240 pacientes em três hospitais chineses, 120 em uso de favipiravir e 120 em uso de arbidol, o favipiravir mostrou-se eficaz na redução do tempo de recuperação clínica, levando à melhora da tosse e febre em períodos mais curtos.⁶⁰

A ivermectina

A ivermectina é um fármaco membro da família das avermectinas, que são compostos produzidos por *Streptomyces avermitilis*. Ivermectina apresenta variadas atividades frente uma ampla gama de parasitas intra e extraintestinais, além de agir como antiviral, antibacteriano e antitumoral. O mecanismo de ação contra parasitas intestinais se dá pela ligação em canais

proteicos controlados por glutamato e GABA, hiperpolarizando as células do protozoário e causando paralisia e morte. O papel como agente antiviral é descrito por inibir o transporte nuclear proteico pelo bloqueio do heterodímero importina $\alpha/\beta 1$, inibindo a translocação de várias espécies de proteínas virais, indispensáveis para replicação de vírus de RNA.⁶¹

Foi observado em um estudo que doses de 5 μM de ivermectina foram capazes de inibir a replicação de SARS-CoV-2 *in vitro*, entre 24-48 h, sem apresentar toxicidade, sugerindo que a droga possa atuar no início da infecção.⁶² Há hipótese de que uma combinação terapêutica com uso de HCQ e ivermectina poderia exercer um efeito sinérgico inibitório sobre o vírus. Nesta combinação, HCQ atuaria inibindo a entrada do vírus na célula hospedeira, enquanto a ivermectina poderia aumentar a atividade antiviral por inibir a replicação.⁶³

A nitazoxanida

A nitazoxanida ou 2-(acetiloxi) N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida foi inicialmente desenvolvida como antiparasitário. O fármaco e seu metabólito ativo, tizoxanida, atuam contra uma grande variedade de bactérias anaeróbias. Ademais, estudos revelaram um amplo espectro de atividade antiviral, incluindo 16 variações do vírus da influenza A e uma do influenza B.⁶⁴

O mecanismo de ação como antiviral frente aos vírus da influenza está relacionado ao bloqueio de maturação da hemaglutinina viral. Além disso, a droga mostrou atividade em células mononucleares, ao aumentar a produção da via do IFN-1 com produção de INF alfa e beta pelas células da imunidade inata e não imunes, respectivamente, do hospedeiro.

Nitazoxanida parece ainda suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias e células polimorfonucleares plasmáticas e IL-6.⁶⁵

Tanto a nitazoxanida quanto seu metabólito ativo demonstraram efeitos inibitórios contra MERS-CoV e outros coronavírus em mecanismo sugerido de supressão da proteína viral N.⁶⁶ Ademais, já foi demonstrado que em uma dose de 600 mg 2 vezes ao dia, por 5 dias, foi capaz de reduzir a duração dos sintomas de pacientes com infecção aguda não complicada por influenza.⁶⁷

Vacinas

O desenvolvimento de vacinas para COVID-19 está ocorrendo de forma acelerada. Nunca a ciência viu tantos testes sendo realizados em tão pouco tempo. A sequência genética do SARS-CoV-2 foi publicada no dia 11 de janeiro de 2020 e já em 16 de março foram iniciados testes clínicos em humanos da primeira vacina candidata. Até maio de 2020, aproximadamente 70% das possíveis vacinas para COVID-19 estão sendo desenvolvidas por entidades privadas. Em 8 de abril de 2020, 73 estudos se encontravam em estágio exploratório, fase de pesquisa/laboratorial na qual é avaliada a melhor composição para a vacina. Em 9 de junho de 2020, o panorama oficial apresentado pela OMS incluía 10 vacinas candidatas em fase de análise clínica e 126 em fase de análise pré-clínica (testes em animais para comprovação de resultados de ensaios *in vitro*).⁶⁸

As vacinas em desenvolvimento têm como base a utilização de diferentes abordagens, como o uso de ácido nucleico (DNA ou RNA), partículas semelhantes a vírus (VLP), peptídeos, vetores virais, proteínas

recombinantes, vírus atenuados ou vírus inativados. Até 9 de junho de 2020, entre as 126 vacinas candidatas em fase pré-clínica, 16 eram baseadas em RNA mensageiro (RNAm), nove em VLP, 47 em proteínas recombinantes, 17 em vetores virais não replicantes, 15 em vetores virais replicantes, cinco em vírus inativados, três em vírus atenuados e outras baseadas em tecnologia não revelada.⁶⁹ As vacinas candidatas em estágio mais avançado estão apresentadas no quadro 1.

No que diz respeito às vantagens de cada plataforma de tecnologia utilizada, as vacinas desenvolvidas com base em DNA e RNAm oferecem grande flexibilidade na manipulação de antígenos e a possibilidade de desenvolvimento rápido. Um exemplo é a vacina mRNA-1273, baseada no RNAm viral, que teve seus testes clínicos iniciados em apenas 2 meses após a identificação da sequência viral.⁶⁸⁻⁶⁹ Já vacinas baseadas em vetores virais têm possibilidade de alto nível de expressão de proteínas, são indutoras de forte resposta imune, além de apresentar estabilidade por longo prazo. Aquelas baseadas em proteínas recombinantes, por já serem plataformas comuns de vacinas utilizadas para profilaxia de outras infecções virais, possuem uma maior capacidade de produção em larga escala.⁶⁸⁻⁶⁹

Medidas preventivas para profissionais de saúde

O surto da COVID-19 se tornou uma ameaça clínica para a população e, sobretudo, aos profissionais de saúde em todo o mundo.⁷⁰ Entende-se que para diminuir os danos associados, são necessárias medidas de controle de infecção e saúde pública, com a finalidade de limitar a disseminação viral.⁷¹ A implementação imediata de

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus

Quadro 1: Descrição das vacinas candidatas para SARS-CoV-2 em estágio mais avançado de desenvolvimento

Vacinas e suas plataformas de tecnologia		Grupo desenvolvedor	Estudo Clínico 1: Fase Clínica 2 (NCT04405076)
RNA mensageiro(s) em nanopartículas de lipídeos	Vacina de RNA-mensageiro expressando glicoproteína S	Moderna, Inc. & National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Estudo Clínico 1: Fase Clínica 2 (NCT04405076)
	(desenvolvimento por simulação computacional)	(mRNA-1273)	Estudo Clínico 2: Fase Clínica I (NCT04283461)
	Vacina de RNA-mensageiros	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	Fase Clínica I/2 (2020-001038-36) / (NCT04368728)
Vacina de DNA baseada na expressão da glicoproteína S em plasmídeos + adjuvante		Inovio Pharmaceuticals	Fase Clínica I (NCT04336410)
Adenovírus 5 como vetor na expressão de proteína S		CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Estudo Clínico 1: Fase Clínica 2 / (ChiCTR2000031781)
		(Ad5-CoV)	Estudo Clínico 2: Fase Clínica I / (ChiCTR2000030906)
Vetor viral não replicante		University of Oxford/AstraZeneca	Estudo Clínico 1: Fase Clínica 2b/3 / (2020-001228-32)
			Estudo Clínico 2: Fase Clínica I/2 / (2020-001072-15)
Vírus inativados		Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Fase Clínica I/2 (ChiCTR2000031809)
		Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Fase Clínica I/2 (ChiCTR2000032459)
		Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Fase Clínica I (NCT04412538)
Vírus inativados + alumina		Sinovac	Fase Clínica I/2 (NCT04383574) / (NCT04383574)
Glicoproteína S em nanopartículas + Proteína M como adjuvante		Novavax	Fase Clínica I/2 (NCT04368988)

Fonte: WHO. *Draft Landscape of COVID-19 candidate vaccines (2020)*. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 12 jun 2020.

Fase Clínica 1 (avaliação da segurança e resposta imunológica em grupo de 20 a 80 pessoas, em geral adultos saudáveis), Fase Clínica 2 (avaliação em grupo de 100 a 300 indivíduos que apresentam a doença, com o objetivo de ter mais dados de segurança e iniciar a avaliação da eficácia da vacina).

medidas apropriadas de prevenção é uma parte crítica e integral do manejo clínico dos pacientes e deve ser iniciada desde a entrada dos mesmos nos locais assistenciais. As precauções incluem: higiene das mãos; uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) para evitar o contato direto com sangue, fluidos corporais, secreções (incluindo secreções respiratórias) e pele não intacta.⁷⁰

Certos procedimentos, particularmente aqueles associados ao gerenciamento de vias aéreas, podem gerar aerossóis contendo vírus (quadro 2). Dessa forma, ao realizar esse tipo de procedimento, o profissional de saúde deve estar paramentado com os EPIs necessários para esse tipo de manipulação. Recomenda-se, também, que uma sala com sis-

tema de ventilação adequado seja designada para o atendimento de pacientes críticos, principalmente na impossibilidade de salas com pressão negativa, ideais para essas situações.⁷²⁻⁷³

Os EPIs contra gotículas (óculos e protetores faciais) são apropriados quando se está a menos de dois metros do paciente. Além disso, os profissionais de saúde devem utilizar a paramentação básica tradicional. O paciente também deve usar uma máscara facial cirúrgica resistente a líquidos.

Esse tipo de equipamento é recomendado quando os procedimentos de geração de aerossóis estão sendo realizados e, depois disso, até que as trocas de ar reduzam a carga viral suficientemente.⁷⁴

A Escola de Saúde Pública Inglesa recomenda que as precauções

aéreas sejam usadas em “locais quentes” onde o procedimento de geração de aerossóis é realizado regularmente, em caso de suspeita de pacientes com COVID-19 - incluindo unidade de terapia intensiva, sala de cirurgia, salas de ressuscitação de emergência e enfermarias obstétricas (onde as mães estão nos estágios finais do trabalho de parto). Nessas configurações, o traje normal é complementado por uma vestimenta impermeável (capote ou avental), enquanto as luvas são trocadas ao final da manipulação de cada paciente⁷⁴ (figura 9).

Higienização das mãos

A higienização das mãos é uma medida importante e deve ser ativamente aplicada. Os géis para lavagem das mãos à base de álcool devem

Quadro 2: Procedimentos que causam geração de aerossóis

Aerossóis respiratórios
Intubação traqueal, extubação e procedimentos relacionados (1)*
Ventilação não invasiva (2)*
Traqueostomia e via aérea frontal do pescoço (3)*
Ventilação com máscara facial (4)*
Todas as formas de ventilação com pressão positiva das vias aéreas (independentemente do modo) se a via aérea não estiver selada
Aspiração traqueal aberta
Broncoscopia e lavagem broncoalveolar
Indução de escarro
Oxigênio nasal de alto fluxo
Certos procedimentos de perfuração dentária
Inserção de sonda nasogástrica
Compressões torácicas e/ou ressuscitação cardiopulmonar
Aerossóis provenientes de fluidos como sangue ou tecidos
Procedimentos de cirurgia nos quais são utilizados dispositivos de alta velocidade (por exemplo, lavagem de pulso, perfuração, esternotomia)
Manipulação de amostras como <i>swabs</i> , sangue, aspirado traqueal e lavado broncoalveolar

Fonte: Os autores (2020)

*Os números entre parênteses indicam a ordem decrescente de classificação do risco para os quatro principais procedimentos, conforme relatado por Tran *et al.* (2012).⁷⁵

estar localizados perto de todas as estações de trabalho.⁷⁶ A higiene das mãos deve ser realizada meticulosamente de acordo com as diretrizes padrão, especificamente após a remoção das luvas; após contato com áreas sujas ou contaminadas e após cada contato com o paciente. Ademais, também é importante eludir o contato físico além do estritamente necessário para exame do paciente, bem como evitar passar as mãos no rosto, nariz e boca.⁷⁷

Máscaras

As máscaras cirúrgicas resistentes a líquidos são usadas para proteger contra gotículas respiratórias. Quando usadas pelo paciente e equipe, minimizam a dispersão de gotículas grandes diminuindo assim a transmissão por gotículas e por contato. Estima-se uma redução de risco de pelo menos 80%.⁷⁴

Os termos máscaras faciais de filtragem PFF2, PFF3 e N95 são usados em referência às máscaras de

filtragem de alto desempenho. As máscaras PFF2/3 e N95 não funcionam a menos que estejam bem ajustadas à face e criem uma vedação. Todos os membros relevantes da equipe devem realizar testes de ajuste de máscara individuais antes de serem usados em serviço clínico. As máscaras devem ser verificadas antes de cada uso, ou seja, o usuário deve confirmar sua integridade antes de entrar na área de risco. A OMS recomenda que as máscaras PFF2/3 e N95 possam ser usadas, se não estiverem danificadas, por até 4 horas.⁷⁸⁻⁷⁹

Protetores faciais

Os protetores faciais são uma barreira de plástico transparente que cobre

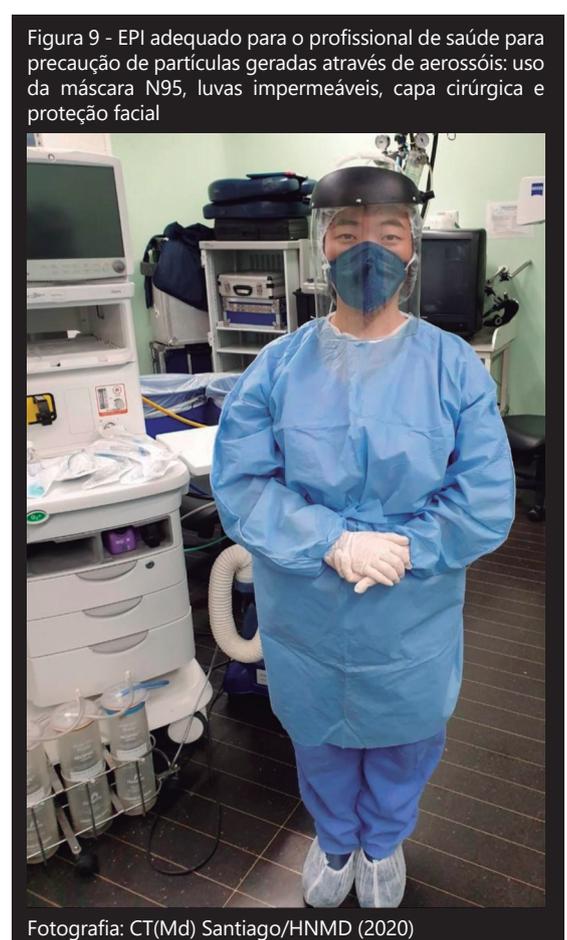


Figura 9 - EPI adequado para o profissional de saúde para precaução de partículas geradas através de aerossóis: uso da máscara N95, luvas impermeáveis, capa cirúrgica e proteção facial

Fotografia: CT(Md) Santiago/HNMD (2020)

o rosto, têm função de proteger olhos, boca e nariz da infecção viral e reduzem a chance de autoinoculação, evitando que o usuário toque no rosto.

Para a proteção ideal o anteparo deve se estender abaixo do queixo, lateralmente às orelhas, e não deve haver nenhum espaço entre a testa e a proteção. Os protetores podem ser reutilizados indefinidamente e são facilmente limpos com água e sabão ou desinfetantes comuns. Seu uso também é descrito como um lembrete para manter o distanciamento social.⁶⁰

Importância do treinamento e das ferramentas de simulação na prevenção de crises

Durante a pandemia, faz-se necessário o treinamento continuado de toda a equipe: médicos; enfermeiros; fisioterapeutas e técnicos de enfermagem, com o objetivo de elaborar estratégias que possibilitem a melhoria da assistência, sem expor de forma adicional os profissionais de saúde. Neste cenário, as estratégias de simulação realística (laboratórios de ensino e centros de simulações) configuram uma excelente maneira de integração entre os diferentes membros da equipe, possibilitando um ambiente seguro e controlado, além de garantirem o desenvolvimento de habilidades técnicas e não técnicas (figura 10).

Essas estratégias são úteis para avaliar o desempenho do grupo no gerenciamento de crises, fornecendo *feedback* em tempo real a todos os integrantes ao término de cada tarefa como, por exemplo, na construção de cenários fictícios para o manejo de uma via aérea difícil não antecipada ou para o treinamento da colocação e retirada do EPI (momentos críticos para a contaminação do profissional de saúde).⁸¹

É desafiadora a assistência ao paciente com suspeita ou diagnóstico de COVID-19, pois todos os serviços devem ter os fluxos e processos bem definidos para o atendimento desses pacientes, além de proverem o material para a proteção dos profissionais envolvidos, visando diminuir a transmissão viral.⁸²

CONCLUSÃO

O SARS-CoV-2 se propagou rapidamente e é possível que estejamos frente ao maior desafio da humanidade no século XXI. As repercussões da pandemia não estão ocorrendo apenas na biomédica e epidemiológica, mas também temos grandes repercussões e impactos sociais nas áreas econômicas, políticas, culturais e históricas sem precedentes na história recente das epidemias. Medidas eficazes sanitárias, diagnósticas e hospitalares rápidas e com base científica sólida são essenciais para preservar a população.

A comunidade científica vem trabalhando diuturnamente em busca de fármacos, vacinas e melhores protocolos para atendimento aos acometidos pelo novo vírus. Espera-se que em breve já tenhamos uma vacina sendo aplicada na população e que estudos clínicos randomizados tragam consenso às questões que vêm sendo levantadas sobre fármacos utilizados no combate à doença.

Atualmente o isolamento social, uso de máscaras e protetores faciais, além do cuidado com a higiene pessoal e de superfícies continuam sendo medidas importantíssimas para desacelerar o contínuo crescimento do número de casos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às técnicas do Laboratório de Biologia Molecular do Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital Naval Marcílio Dias e aos alunos da Escola de Medicina e Cirurgia

Figura 10 - Simulação de intubação orotraqueal utilizando dispositivo de barreiras na Clínica de Anestesiologia do HNMD



Fotografia: CT(Md) Santiago/HNMD (2020)

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus

da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro pelas colaborações durante a elaboração dessa revisão.

REFERÊNCIAS

1. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 2019 Set 8 [acesso em: 3 ago 2020]; 73(1):529-57]. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-micro-020518-115759>
2. World Health Organization. Emergencies preparedness. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – The Kingdom of Saudi Arabia. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 5 ago 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/csr/don/24-february-2020-mers-saudi-arabia/en/>
3. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020;12(4):e7560.
4. Yong-Zhen Z, Holmes EC. A Genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV. *Cell* [Internet]. 2020 [acesso em: 9 ago 2020];181(2):223–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.035>
5. Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3–11.
6. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470–3.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019: COVID-19 World Map Global COVID-19 [Internet]. 2020 [acesso em: 11 ago 2020]; 2019:1–5. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/global-covid-19/world-map.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fworld-map.html
8. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005). Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 13 ago 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
9. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 situation report 51. 11 março 2020 [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 10 ago 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
10. World Health Organization. Statement on the meeting of the international health regulations emergency committee regarding outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 10 ago 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-20140808/en/>
11. Chaolin H, Yeming W, Xingwang L, Lili R, Jianping Z, Yi H, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
12. Heymann DL. Data sharing and outbreaks: best practice exemplified. *Lancet* [Internet]. 2020 [acesso em: 15 ago 2020];395(10223):469–70. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30184-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30184-7)
13. Xin L, Xiu-Jie W. Potential inhibitors against 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *J Genet Genomics*. 2020;47(2):119–21.
14. Peng Z, Xing-Lou Y, Xian-Guang W, Ben H, Lei Z, Wei Z, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Mar 3 [acesso em: 13 ago 2020];579(7798):270–3. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7> doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
15. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report 193. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 11 ago 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200731>
16. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Cumulative cases [Internet]. [Baltimore]: Johns Hopkins Coronavirus Resource Center; 2020 [acesso em: 11 ago 2020]. p. 1-13. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/data/cumulative-cases>
17. Jing Y, Minghui L, Gang L, Kevin Lu Z. Monitoring transmissibility and mortality of COVID-19 in Europe. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 [acesso em: 11 ago 2020]; 95:311–5. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30182-X/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30182-X/fulltext) doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.050>
18. Bo Li, Jing Y, Faming Z, Lili Z, Xiqian W, Lin L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531–8.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): How COVID-19 spreads [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [acesso em: 13 ago 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>
20. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Scientific brief [Internet]. 2020 [acesso em: 17 ago 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus

- 2020];20:1-3. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
21. World Health Organization. Transmission of COVID-19 by asymptomatic cases [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 17 ago 2020]. Disponível em: <http://www.emro.who.int/health-topics/corona-virus/transmission-of-covid-19-by-asymptomatic-cases.html>
22. Kumar S, Maurya VK, Prasad AK, Bhatt MLB, Saxena SK. Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV). *Virus Disease* [Internet]. 2020 [acesso em: 11 ago 2020];31(1):13–21. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13337-020-00571-5> doi: <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00571-5>
23. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 [acesso em: 22 ago 2020];20(6):343–4. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0320-7> doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7>
24. Yuefei J, Haiyan Y, Wangquan J, Weidong W, Shuaiyin C, Weiguo Z, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*. 2020;12(4):1–17.
25. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 [acesso em: 25 ago 2020];127(January):104362. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653220301049>
26. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020;(1):31.
27. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol*. 2008;93(5):543–8.
28. Yajing F, Yuanxing C, Yuntao W. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 ago 2020];12250. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12250-020-00207-4> doi: <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>
29. Xiao H, Fengxiang W, Liang H, Lijuan W, Ken C. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med* [Internet]. 2020 [acesso em: 28 ago 2020];23(4):268–71. Disponível em: <http://www.aimjournal.ir/Article/aim-15538> doi: <https://doi.org/10.34172/aim.2020.09>
30. Vetter P, Vu DL, L’Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacquerioz F. Clinical features of covid-19. *BMJ* [Internet]. 2020 [acesso em: 27 ago 2020];369(April):1–2. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1470> doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1470>
31. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci*. 2020;35(18):1–6.
32. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;2019:2019–21.
33. Hadaya J, Schumm M, Livingston EH. Testing Individuals for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;323(19):2020.
34. World Health Organization. Immunity passports in the context of COVID-19. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 26 ago 2020] p. 1–6. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>
35. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):799–806.
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Covid-19: saiba mais sobre testes rápidos [Internet]. [Brasília]: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020 [acesso em: 29 ago 2020]. p. 7–10. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias>
37. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 20 ago 2020]. p. 1–6. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
38. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):845–8.
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Saiba mais sobre testes rápidos em farmácias. 2020;1–8. [acesso em: 29 ago 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias>
40. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020 [acesso em: 25 ago 2020];16(3):155–66. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41584-020-0372-x> doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
41. Tönnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy—a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013;35(3):434–42.
42. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus

- Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020; 2:1–25.
43. Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Muller WJ. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Authors. *Infect Dis Soc Am*. 2020;9(2):56–75.
44. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of covid-19. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(SI-1):611–9.
45. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Mbaya OT, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293–303.
46. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(12):6771–6.
47. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;2327–36.
48. Delang L, Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2020;204887262092279.
49. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824–36.
50. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
51. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(10):994.
52. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 24 [acesso em: 29 de ago de 2020];11(8):875–9. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763803>
53. Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. SARS CoV-2: recent reports on antiviral therapies based on lopinavir/ritonavir, darunavir/umifenovir, hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir and other drugs for the treatment of the new coronavirus. *Curr Med Chem*. 2020;27(00).
54. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488–94.
55. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):416–37.
56. Ahsan W, Javed S, Bratty M Al, Alhazmi HA, Najmi A. Treatment of SARS-CoV-2: how far have we reached? *Drug Discov Ther*. 2020;14(2):67–72.
57. Yueping L, Zhiwei X, Weiyin L, Weiping C, Cai W, Chunyan W, et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *Med*. 2020;1–33.
58. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):242–7.
59. Qingxian C, Minghui Y, Dongjing L, Jun C, Dan S, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering* [Preprint]. 2020 [acesso em: 11 de set de 2020]. p. 5–11. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631?via%3Dihub> doi:<https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
60. Chang C, Yi Z, Jianying H, Yin P, Zhanshum C, Jianyuan W, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv* [Preprint]. 2020;2020.03.17.20037432.
61. Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2020 [acesso em: 01 set 2020];19(1):23. Disponível em: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-020-00368-w> doi: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00368-w>
62. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* [Internet]. 2020 Jun [acesso em: 09 set 2020];178:104787. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354220302011>
63. Patri A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: a synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020 Jun [acesso em: 09 set 2020];82(6):e221. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962220305570>
64. Rossignol J. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res* [Internet]. 2014 Oct [acesso em: 09 set 2020];110:94–103. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354214002137>
65. Rossignol J-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health* [Internet]. 2016 May [acesso em: 10 set 2020];9(3):227–30. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034116300181>

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus

66. Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH clinical collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res* [Internet]. 2015 [acesso em: 11 set 2020];114:1–10. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354214003313> doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.11.010>
67. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014 Jul [acesso em: 29 jul 2020];14(7):609–18. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309914707170>
68. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020. [acesso em: 29 jul 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines%0D>
69. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2020 [acesso em: 29 jul 2020];19(5):305–6. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5> doi: <http://dx.doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
70. Dias VM de CH, Carneiro M, de Lacerda Vidal CF, Corradi M de FD Ben, Brandão D, da Cunha CA, et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. *J Infect Control* [Internet]. 2020 [acesso em: 30 jul 2020];9(2):56–75. Disponível em: <http://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/295/pdf>
71. Schuchmann AZ, Schnorrenberger BL, Chiquetti ME, Gaiki RS, Raimann BW, Maeyama MA. Isolamento social vertical X isolamento social horizontal: os dilemas sanitários e sociais no enfrentamento da pandemia de COVID-19. *Brazilian J Heal Rev*. 2020;3(2):3556–76.
72. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Scientific brief [Internet]. 2020 [acesso em: 30 jul 2020];19:1–3. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
73. Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(18):1837–8.
74. Basseal JM, Westerway SC, McAuley T. COVID-19: Infection prevention and control guidance for all ultrasound practitioners. *Australas J Ultrasound Med*. 2020;23(2):90–5.
75. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *Plos One*. 2012 April 26 [acesso em: 15 out 2020];7(4):e35797. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035797> doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035797>
76. Canelli R, Connor CW, Gonzalez M, Nozari A, Ortega R. Barrier enclosure during endotracheal intubation. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 14 [acesso em: 29 jul 2020];382(20):1957–8. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2007589>
77. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020 [acesso em: 30 jul 2020];395(10223):507–13. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext) doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
78. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19) and considerations during severe shortages: interim guidance, 6 April 2020 [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 31 jul 2020]. 28 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331695>
79. Jr LJR, Cheng J, Shenal B V, Hodgson M. Respirator tolerance in health care workers to. *JAMA*. 2009;6–8.
80. Perencevich EN, Diekema DJ, Edmond MB. Moving personal protective equipment into the community. *JAMA* [Internet]. 2020 Jun 9 [acesso em: 31 jul 2020];323(22):2252. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765525>
81. Lockhart SL, Naidu JJ, Badh CS, Duggan L V. Simulation as a tool for assessing and evolving your current personal protective equipment: lessons learned during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Can J Anesth* [Internet]. 2020 [acesso em: 07 set 2020];67(7):895–6. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12630-020-01638-z> doi: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01638-z>
82. Wong J, Goh QY, Tan Z, Lie SA, Tay YC, Ng SY, et al. Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. *Can J Anesth*. 2020;67(6):732–45.

APLICATIVO DA MARINHA



Disponível para IOS e Android



[/marinhaoficial](#)



[/mboficial](#)



[/marmilbr](#)



[/marinhaoficial](#)



[@marinhaoficial](#)

