

A emergência de um novo coronavírus zoonótico: SARS-CoV-2 e a pandemia da COVID-19

The emergence of a new zoonotic coronavirus: SARS-CoV-2 and the COVID-19 pandemic

**Lucas Valério Felício¹
Ciro César Rossi²
Monalessa Fábria Pereira³**

RESUMO:

Os coronavírus impõem uma ameaça contínua aos seres humanos e à saúde pública mundial, pois emergem inesperadamente, se espalham facilmente e levam a consequências catastróficas. O século XXI está marcado pela ocorrência de três significativas viroses zoonóticas causadas pelos coronavírus SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2. Atualmente estamos vivenciando a pandemia de COVID-19, uma grave doença respiratória causada por SARS-CoV-2. Os esforços para reconstituir a história epidemiológica da COVID-19 são intensos e necessários para que o problema atual não se repita em um futuro próximo. As experiências prévias com SARS-CoV e MERS-CoV foram valiosas para direcionar as medidas de controle de SARS-CoV-2. No entanto, até o momento não existe um tratamento eficaz ou uma vacina contra a COVID-19, e simples práticas preventivas combatem a disseminação do vírus. Diante disso, este artigo resume o atual conhecimento sobre os aspectos biológicos, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos relacionados a SARS-CoV-2 e a COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: Viroses; Zoonoses; Infecções por Coronavírus; SARS-CoV-2; Pandemia.

¹Universidade do Estado de Minas Gerais, Departamento de Ciências Biológicas, Laboratório de Bioquímica e Microbiologia, Carangola, MG, Brasil. E-mail: lucasvaleriofelicio1104@outlook.com. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7636-6493>.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Laboratório de Microbiologia Molecular, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: ciro.rossi@micro.ufrj.br. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3856-0882>.

³Universidade do Estado de Minas Gerais, Departamento de Ciências Biológicas, Laboratório de Bioquímica e Microbiologia, Carangola, MG, Brasil. E-mail: monalessa.pereira@uemg.br. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8134-8337>.

ABSTRACT:

Coronaviruses pose a continuous threat to human beings and public health worldwide, as they emerge unexpectedly, spread easily and lead to catastrophic consequences. The 21st century is marked by the occurrence of three significant zoonotic viral diseases caused by the coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. We are currently experiencing the pandemic of COVID-19, a serious respiratory disease caused by SARS-CoV-2. Efforts to reconstruct the epidemiological history of COVID-19 are intense and necessary so that the current problem does not repeat in the near future. Previous experiences with SARS-CoV and MERS-CoV have been valuable to direct SARS-CoV-2 control measures. However, so far there is no effective treatment or vaccine against COVID-19, and simple preventive practices can combat the spreading of the virus. This article summarizes the current knowledge about the biological, epidemiological, clinical and therapeutic aspects related to SARS-CoV-2 and COVID-19.

KEYWORDS: Viruses; Zoonosis; Coronavirus Infections; SARS-CoV-2; Pandemic.

Introdução

Nos últimos anos, os coronavírus (CoV) foram associados a três viroses zoonóticas significativas que trouxeram grande preocupação para a saúde pública em todo o mundo (DHAMA *et al.*, 2020; GRALINSKI & MENACHERY, 2020). A primeira ocorreu no leste Asiático, mais precisamente na província chinesa de Guangdong em 2002, e foi ocasionada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS - CoV). O surto deste coronavírus, controlado em aproximadamente 7 meses, se espalhou por 29 países, tendo sido considerada a primeira grande epidemia do século XXI. Um total de 8.422 pessoas foram diagnosticadas com a doença, das quais 916 (11%) vieram a óbito. Já no ano de 2012, a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), causada por MERS - CoV, foi descrita pela primeira vez, na Arábia Saudita. Durante o surto dessa doença, que também foi diagnosticada em outros países, como Coreia do Sul, Estados Unidos, Catar, Líbano, França, Itália e Reino Unido, 1.401 pessoas foram infectadas, das quais 543 vieram a óbito (39%) (GRALINSKI & MENACHERY, 2020).

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus, se apresentou como uma ameaça à saúde global. Os primeiros casos da infecção foram descritos em pacientes que apresentavam ligação com um mercado localizado na cidade chinesa de Wuhan, conhecido por comercializar animais silvestres vivos, um local propício para o surgimento de zoonoses (WHO, 2020a). Semelhante às infecções causadas por SARS-CoV e MERS-CoV, os pacientes infectados pelo até então desconhecido agente etiológico, exibiam sintomas de pneumonia viral, incluindo febre, dificuldade respiratória e infiltração pulmonar bilateral nos casos mais graves (GRALINSKI & MENACHERY, 2020). Os casos da infecção respiratória foram acompanhados por profissionais da saúde da cidade de Wuhan, e no dia 31 de dezembro de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre a ocorrência de um surto de pneumonia na cidade (Figura 1) (WHO, 2020a).

No dia 8 de janeiro de 2020, o Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) anunciou a identificação do agente causador da infecção respiratória que acometia os pacientes da cidade de Wuhan: tratava-se de um novo coronavírus, que foi inicialmente denominado 2019-nCoV (ZHU *et al.*, 2020). Dois dias após a sua identificação, o genoma de 2019-nCoV já havia sido sequenciado e disponibilizado em bancos de dados públicos. No dia 11 de janeiro de 2020, cinco sequências genômicas adicionais de 2019-nCoV foram disponibilizadas por institutos chineses de pesquisa (GRALINSKI & MENACHERY, 2020). Análises comparativas permitiram constatar que os genomas do 2019-nCoV e SARS-CoV possuíam 79,5% de similaridade, e devido a essa semelhança, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (CITV) nomeou o novo coronavírus como SARS-CoV-2 (DHAMA *et al.*, 2020).

Ainda em janeiro, casos de infecções causadas por SARS-CoV-2 foram notificados na Tailândia, Japão e Coreia (WHO, 2020b). No dia 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou emergência de interesse internacional na saúde pública, e no dia 11 de fevereiro de 2020, anunciou que a oficial designação da doença causada por SARS-CoV-2 seria COVID-19 (Coronavírus disease-2019), uma referência ao tipo de vírus e ao ano de início da epidemia (DHAMA *et al.*, 2020). Nos dias seguintes, a epidemia de COVID-19 se espalhou rapidamente

por diversos países e continentes, e assim, no dia 11 de março de 2020, a OMS elevou o estado da contaminação a pandemia (WHO, 2020b). Onze meses após o diagnóstico dos primeiros casos de COVID-19, em novembro de 2020, mais de 60.000.000 casos de COVID-19 e mais de 1.400.000 óbitos distribuídos em mais de 200 países haviam sido contabilizados, caracterizando então a mais grave pandemia do século XXI (<https://covid19.who.int/>).

No Brasil, as primeiras medidas ligadas à pandemia de COVID-19 se deram no início de fevereiro de 2020, com a repatriação e isolamento de 34 brasileiros que viviam na cidade de Wuhan. O primeiro caso da doença foi diagnosticado no país no final do mesmo mês, na cidade de São Paulo, em um senhor de 61 anos que havia viajado para a Itália. Na segunda quinzena de março de 2020, os primeiros casos de transmissão comunitária do novo coronavírus foram detectados nas capitais de São Paulo e Rio de Janeiro e o Ministério da Saúde regulamentou critérios de isolamento social e quarentena de pacientes contaminados, visando conter o espalhamento da doença no país. Entretanto, até o final de março de 2020, mais de 5.000 casos haviam sido confirmados, incluindo todos os 26 Estados brasileiros e o Distrito Federal, com mais de 200 mortes. No início do mês de abril, completaram-se mais de 10.000 casos confirmados, que subiram para mais de 100.000 no início de maio, 500.000 no final do mesmo mês, e 1.000.000 na segunda quinzena de junho de 2020. No final de julho o Brasil registra seu pico de mortes diárias por COVID-19: 1.595 mortes por dia. Após nove meses do primeiro caso diagnosticado, o Brasil alcança a marca de mais de 6.000.000 de infectados e quase 170.000 mortos, mais de 10% do total de mortes mundiais (CORONAVIRUS BRASIL, 2020).

Todos os casos de epidemias recentes ocasionadas por coronavírus evidenciam que estes impõem uma ameaça contínua aos seres humanos, pois emergem inesperadamente, se espalham facilmente e levam a consequências catastróficas. Diante disso, este artigo resume o atual conhecimento sobre os aspectos biológicos, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos relacionados ao novo coronavírus, o SARS-CoV-2, e a doença causada por ele, a COVID-19.

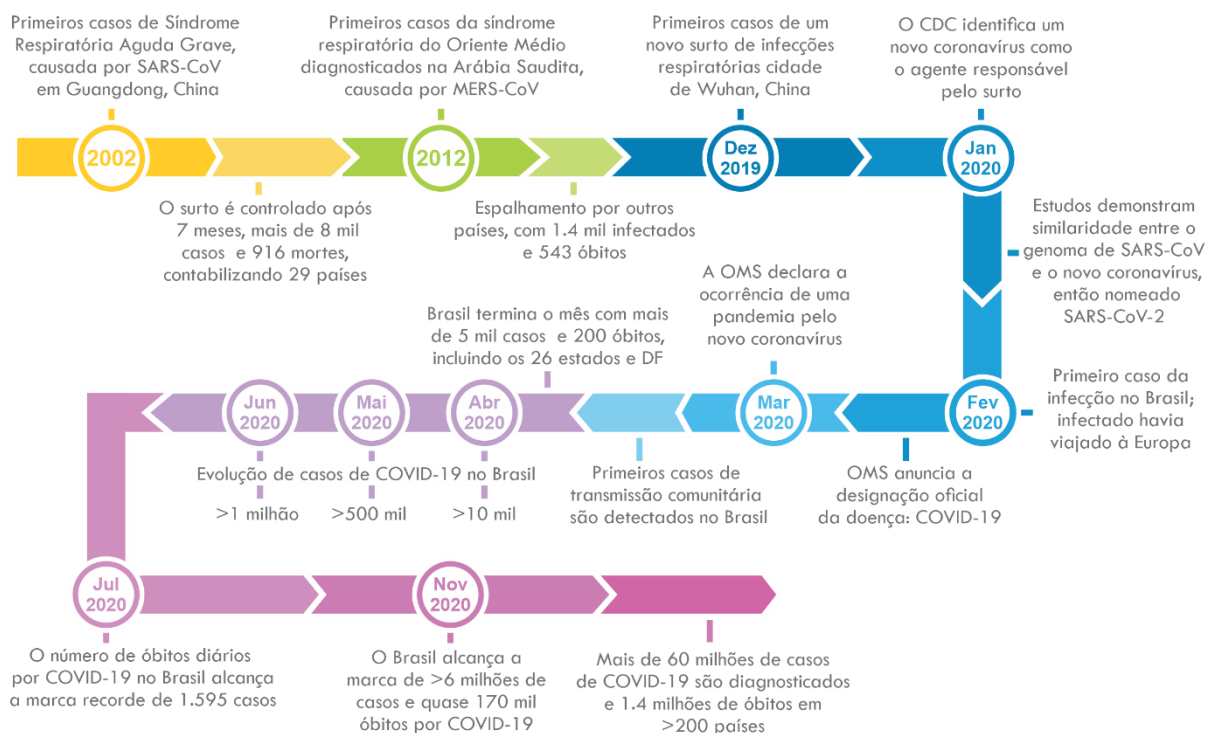


Figura 1 – Linha do tempo com destaque para os principais eventos relacionados com as epidemias causadas por SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2. Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

Uma visão geral sobre classificação e estrutura de SARS-CoV-2 e outros coronavírus

Os coronavírus possuem uma extensa e promíscua gama de hospedeiros naturais. Esses vírus podem causar doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e até mesmo doenças neurológicas (WEISS & LEIBOWITZ, 2011; JIN *et al.*, 2020). Os coronavírus são membros da ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae* e subfamília *Orthocoronavirinae*. Essa subfamília possui quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* e *Gammacoronavirus*, sendo os dois primeiros patógenos exclusivos de mamíferos (CUI *et al.*, 2019).

Sete espécies de coronavírus são conhecidas por infectarem seres humanos (HCoV), dentre as quais duas pertencem ao gênero *Alphacoronavirus* (HCoV-229E e HCoV-NL63), e as outras cinco são divididas em três subgêneros do gênero *Betacoronavirus*: *Embecovirus* (HCoV-OC43 e HCoV-HKU1), *Merbecovirus* (MERS-CoV) e *Sarbecovirus* (SARS-CoV e SARS-CoV-2) (CUI *et al.*, 2019; TANG *et al.*, 2020).

Enquanto HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1 são responsáveis por viroses respiratórias sazonais, geralmente com sintomas leves, os *Betacoronavirus* SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 podem causar doenças respiratórias graves em humanos e, como citado acima, estão associados a três graves epidemias que ocorreram nas duas últimas décadas (TANG *et al.*, 2020).

Os vírions do coronavírus são partículas esféricas envelopadas com aproximadamente 125 nm de diâmetro, que possuem espículas glicoproteicas (proteínas S ou *Spike*) em forma de clava dispostas em sua superfície. Essas conferem ao vírus um aspecto como se esse possuísse uma “coroa” (em latim “*corona*”), de onde deriva seu nome. Essas espículas se ligam a receptores específicos nas células humanas, permitindo a entrada viral na célula do hospedeiro. Dentro do envelope, o RNA viral é envolvido em um nucleocapsídeo helicoidal simétrico, o que é incomum entre os vírus de RNA senso positivo (DHAMA *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020b; MALIK, 2020).

Os coronavírus possuem um genoma de RNA fita simples não segmentado, senso positivo, com tamanho variando entre 26 a 32 kilobases (kb), flanqueado pelo nucleotídeo modificado CAP na extremidade 5’UTR e uma cauda poli-A na extremidade 3’UTR, permitindo que o genoma viral atue imediatamente como um mRNA para tradução da replicase (FEHR & PERLMAN, 2015).

O genoma do SARS-CoV-2 possui 29,9 kb, com um conteúdo de GC de 38%. Suas ORFs estão organizadas linearmente da seguinte forma: 5’UTR- replicase (orf1/ab) – Proteínas estruturais [Spike (S) - Envelope (E) – Membrana (M) – Nucleocapsídeo (N)] - 3’UTR, além disso, vários outros genes acessórios também são vistos inseridos entre os genes estruturais (CHAN *et al.*, 2020). A maior diferença entre os genomas de SARS-CoV e SARS-CoV-2 é observada em Spike S1 e orf8, as quais se mostram como pontos preferenciais de recombinação (DHAMA *et al.*, 2020).

As quatro proteínas estruturais citadas anteriormente são fundamentais para a obtenção de uma partícula viral completa, e além disso, também estão relacionadas com outros aspectos do ciclo de replicação do coronavírus (Figura 2). A proteína S (~150 KDa) é responsável por mediar a ligação do vírus aos receptores de superfície da célula hospedeira, resultando na fusão e subsequente entrada viral (WEISS & LEIBOWITZ, 2011; MALIK, 2020). Sabe-se que SARS-CoV-2 usa a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2), como um receptor de entrada na célula hospedeira. Esse receptor é altamente expresso em uma ampla variedade de células humanas, no entanto, a entrada de SARS-CoV-2 na célula e os efeitos patológicos ocorrem principalmente nas células do trato respiratório (BOURGONJE *et al.*, 2020).

A proteína M (~25-30 KDa), a mais abundante, é responsável por definir a forma do envelope viral. A interação da proteína M com a proteína S é fundamental para a incorporação dessa última aos novos vírions que são formados (WEISS & LEIBOWITZ, 2011; MALIK, 2020).

A proteína E (~8-12 KDa) é abundantemente expressa dentro da célula infectada durante o ciclo de replicação, mas apenas uma pequena parte dessa proteína é incorporada ao envelope viral. Juntas, as proteínas transmembrana M e E compõem o envelope do coronavírus. A maior parte da proteína E produzida é destinada aos processos de montagem e brotamento viral. Já a proteína N (~99 KDa), é a única que se liga ao genoma viral formando o nucleocapsídeo (complexo proteína N - RNA). Essa proteína também desempenha importante papel na montagem e brotamento viral (MALIK, 2020; ZENG *et al.*, 2020).

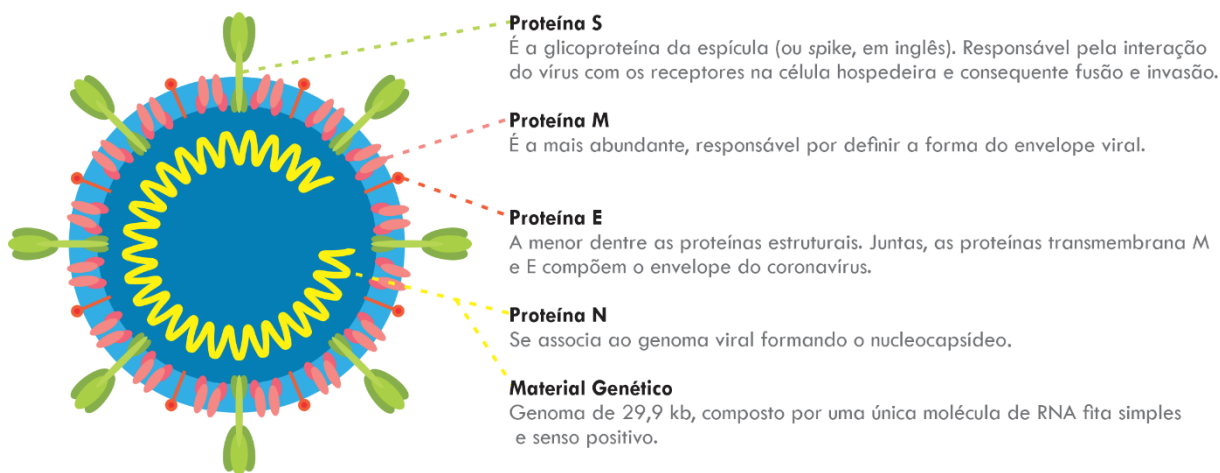


Figura 2 – Estrutura do vírus SARS-CoV-2. Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

Teorias sobre a origem de SARS-CoV-2

Tanto o surgimento de SARS-CoV quanto o de MERS-CoV são associados a reservatórios zoonóticos (GRALINSKI & MENACHERY, 2020). SARS-CoV, o primeiro coronavírus humano altamente patogênico, emergiu em 2002 a partir da transmissão de animais para humanos. Acredita-se que o início dessa transmissão ocorreu em mercados úmidos localizados na província chinesa de Guangdong. Inspeções sanitárias detectaram o RNA viral de SARS-CoV em civetas, um pequeno mamífero que é comercializado nesses mercados. No entanto, SARS-CoV não foi encontrado na natureza, sugerindo que a civeta serviu como reservatório intermediário enquanto o vírus se adaptava para infectar os humanos de forma mais eficiente (KAN *et al.*, 2005).

Após uma investigação mais aprofundada, foi possível identificar coronavírus altamente relacionados com SARS-CoV em espécies de morcegos (LAU *et al.*, 2005). Posteriormente, estudos demonstraram que vários coronavírus de morcegos são capazes de infectar células humanas sem a necessidade de uma grande adaptação (MENACHERY *et al.*, 2015). Além disso, estudos sorológicos mostraram o reconhecimento de proteínas CoV de morcego em humanos, indicando que ocorre uma transmissão zoonótica de baixo nível de SARS-CoV de morcego para humanos fora de surtos reconhecidos (WANG *et al.*, 2018).

MERS-CoV também é um vírus zoonótico que possivelmente teve o morcego como origem (QUAN *et al.*, 2010; ANTHONY *et al.*, 2017). Entretanto, camelos são infectados endemicamente com MERS-CoV e o contato do homem com esse animal é frequentemente relatado durante os surtos deste vírus (AZHAR *et al.*, 2014).

A fonte de SARS-CoV-2 ainda não é totalmente conhecida, mas fortes indícios sugerem que mais uma vez o morcego teve participação no surgimento de uma zoonose. Como dito anteriormente, os primeiros casos da COVID-19 foram associados a visitantes ou trabalhadores de um mercado de frutos do mar localizado na cidade chinesa de Wuhan, no Sul da China. Além do comércio de frutos do mar, é relatado que animais silvestres, incluindo pequenos mamíferos,

como marmotas e morcegos, eram comercializados vivos nesses mercados (GRALINSKI & MENACHERY, 2020).

As suspeitas de que esse mercado seria o epicentro dessa nova doença se fortaleceram após se verificar que amostras ambientais retiradas do mesmo local se apresentaram positivas para o novo coronavírus. No entanto, nenhuma associação animal específica foi identificada nesse primeiro momento (WHO, 2020a).

Logo em seguida, análises comparativas com o genoma de outros coronavírus, revelaram que a sequência nucleotídica do SARS-CoV-2 apresenta grande semelhança com o genoma de um coronavírus isolado de morcego capturado na própria cidade de Wuhan em 2013, o RaTG13. Uma análise filogenética do genoma completo, mostrou que a sequência de SARS-CoV-2 e RaTG13 apresentam 96,2% de identidade. Quando somente os genes que codificam a proteína Spike foram comparados, observou-se que SARS-CoV-2 e RaTG13 apresentam 93,1% de identidade entre as suas sequências, e que estes formam uma linhagem distinta, possuindo os genes S mais longos que os demais coronavírus. As diferenças na sequência do gene S de SARS-CoV-2 e RaTG13 se resumem a três inserções curtas no domínio N-terminal, bem como alterações em quatro de cinco dos resíduos principais no domínio de ligação ao receptor (ZHOU *et al.*, 2020b).

A estreita relação filogenética com RaTG13 fornece evidências de que SARS-CoV-2 pode ter sido disseminado por morcegos, assim como aconteceu com SARS-CoV e MERS-CoV. No entanto, ainda não se sabe se SARS-CoV-2 é disseminado diretamente por morcegos ou através de um intermediário que ainda é desconhecido (PERLMAN, 2020).

Desde a identificação de SARS-CoV-2, pesquisadores de todo mundo vêm dedicando esforços para conhecer o possível vetor intermediário desse vírus, para que a história epidemiológica da COVID-19 seja reconstruída (WU *et al.*, 2020). Um relatório inicial sugeriu que cobras poderiam ser o possível elo entre o morcego e o homem na transmissão de SARS-CoV-2. Essa afirmação teve como base a semelhança quanto ao uso de códons de SARS-CoV-2 e coronavírus isolados de cobras (WEI *et al.*, 2020). No entanto, a afirmação foi rapidamente contestada por outros pesquisadores (BONI *et al.*, 2020).

Posteriormente, Lam e colaboradores (2020) relataram a identificação de Coronavírus relacionados com SARS-CoV-2 em pangolins (*Manis javanica*) apreendidos em uma operação no sul da China. O sequenciamento metagenômico foi realizado com o objetivo de investigar a composição do viroma associado ao pangolin, e permitiu a identificação de linhagens de coronavírus relacionados com SARS-CoV-2.

Uma análise comparativa das sequências genômicas, revelou que Pangolin-CoV é altamente similar a SARS-CoV-2 e RaTG13, exceto para o gene S. Uma comparação com o domínio de ligação ao receptor na proteína S, mostrou que as sequências de aminoácidos de SARS-CoV-2 e Pangolin-CoV apresentaram 97,4% similaridade, com RaTG13 a similaridade foi de 89,2%. De fato, os Pangolin-CoV e SARS-CoV-2 possuem aminoácidos idênticos nos cinco resíduos críticos do domínio de ligação ao receptor na proteína S, enquanto o RaTG13 compartilha apenas um aminoácido com SARS-CoV-2. No entanto, o coronavírus de pangolim não infecta células humanas (LAM *et al.*, 2020).

Análises iniciais indicavam que SARS-CoV-2 poderia ter se originado da recombinação de Pangolin-CoV com RaTG13, e que os pangolins seriam os possíveis reservatórios

intermediários para humanos (LAM *et al.*, 2020). No entanto, mais recentemente, uma análise filogenética mais robusta demonstrou que morcegos correspondem ao reservatório principal de SARS-CoV-2, e que embora seja possível que os pangolins, ou outra espécie até então desconhecida, possam ter atuado como um hospedeiro intermediário, fortes evidências apontam que o vírus evoluiu em morcegos e, a partir de então, resultou em uma linhagem que pode se replicar em humanos e em outra que pode se replicar em pangolins (BONI *et al.*, 2020).

Identificar as origens de um patógeno emergente pode ser crítico durante os estágios iniciais de um surto, porque pode permitir que medidas de contenção sejam precisamente direcionadas em um estágio em que o número de novas infecções diárias ainda é baixo (GRALINSKI & MENACHERY, 2020). Para a pandemia da COVID-19, embora a identificação viral e análise genômica tenha ocorrido rapidamente, a origem do agente etiológico ainda não foi totalmente esclarecida. No entanto, esforços para elucidar essa origem ainda são válidos, pois embora já estejamos caminhando para um ano de origem da doença e ultrapassamos 1 milhão de mortes em todo mundo, a chave para uma vigilância bem-sucedida é saber quais patógenos procurar, priorizando aqueles que podem prontamente infectar humanos, como é o caso dos coronavírus. Sendo assim, todo o conhecimento sobre a origem e história evolutiva de SARS-CoV-2 serão válidos para que o problema atual não se repita em um futuro próximo.

Características clínicas da COVID-19

A maioria dos coronavírus até então identificados são conhecidos por causar doenças respiratórias leves em humanos, como os resfriados sazonais que acometem principalmente crianças e idosos, ou adultos imunocomprometidos. No entanto, esse cenário mudou quando o SARS-CoV foi identificado, abrindo caminho para formas graves de doenças respiratórias causadas por coronavírus (DHAMA *et al.*, 2020).

Comparado ao SARS-CoV, o SARS-CoV-2 tem patogênese menos grave (LI *et al.*, 2020b). A maioria dos casos de COVID-19, cerca de 80%, são considerados casos leves (alguns assintomáticos), enquanto 15% são considerados graves, e 5% são casos extremamente graves, na maioria das vezes culminando em óbito (HUANG *et al.*, 2020).

Sabe-se que o período de incubação da COVID-19 varia de 1 a 14 dias, sendo que na maioria dos casos, as manifestações clínicas aparecem por volta de 4 a 5 dias após a exposição, período considerado curto, e que contribui para uma rápida disseminação do vírus (LI *et al.*, 2020c).

Os sintomas de COVID-19 incluem febre, tosse, mialgia ou fadiga e, menos comumente, dor de cabeça, hemoptise e diarreia (DHAMA *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020). Em um estudo feito na China por Guan e colaboradores (2020) se observou que os sintomas mais comuns de pacientes hospitalizados com COVID-19 foram a febre (43,8% na admissão e 88,7% durante a hospitalização) e tosse (67,8%). Posteriormente, Huang e colaboradores (2020) observaram que embora a febre seja relatada na maioria dos pacientes com COVID-19, aproximadamente 20% dos casos investigados apresentaram febre de baixo grau, menor que 38° C.

Distúrbios no paladar (anosmia) e olfato (disgeusia) são quadros clínicos característicos da COVID-19, com frequência variando de 19,4% a 88% entre os pacientes. Estes sintomas, incomuns em outras viroses, auxiliam no reconhecimento da COVID-19 (VAIRA *et al.*, 2020). A COVID-19 está associada a pneumonia e também a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Isso ocorre, pois, o SARS-CoV-2 invade o parênquima pulmonar, resultando em inflamação intersticial grave dos pulmões. Essa lesão envolve inicialmente um único lobo, mas posteriormente se expande para vários lobos pulmonares. Pacientes infectados com SARS-CoV-2 frequentemente apresentam linfocitopenia, e o grau desta auxilia o prognóstico da doença, visto que está positivamente correlacionado com a gravidade da doença (DHAMA *et al.*, 2020).

A resposta imunológica contra o coronavírus é vital para controlar e se livrar da infecção. No entanto, respostas imunes intensas como as tempestades de citocinas podem contribuir para a imunopatologia da doença, resultando em prejuízo da troca gasosa pulmonar (caracterizando a SDRA) e falência de múltiplos órgãos (LI & MA, 2020). A compreensão da interação entre SARS-CoV-2 e o sistema imunológico inato do hospedeiro pode esclarecer nossa compreensão da inflamação pulmonar associada à COVID-19 (LI *et al.*, 2020b).

Semelhante à SARS e MERS, a gravidade da COVID-19 é alta em grupos de idade acima de 50 anos (ASSIRI *et al.*, 2013; GRALINSKI & MENACHERY, 2020). Pacientes de meia-idade e idosos com doenças crônicas primárias, especialmente hipertensão e diabetes, mostraram-se mais suscetíveis à insuficiência respiratória, desenvolvendo casos mais graves da COVID-19 (LIU *et al.*, 2020a). Quando infectadas por SARS-CoV-2, as crianças geralmente desenvolvem casos leves ou até mesmo assintomáticos da doença, sendo essa uma situação perigosa e propícia para a transmissão comunitária da COVID-19 (QIU *et al.*, 2020).

Transmissão e controle da COVID-19

A experiência anterior com os surtos de SARS-CoV e MERS-CoV, sugeriu desde o início que a transmissão da COVID-19 ocorre principalmente de humano para humano via contato direto e por gotículas respiratórias (WHO, 2020b). Estudos recentes demonstraram que o SARS-CoV-2 pode permanecer viável por horas em aerossóis, e até por dias em superfícies. Assim, a contaminação por aerossol pode desempenhar papéis potentes na transmissão do novo coronavírus (DOREMALEN *et al.*, 2020). O contato com superfícies contaminadas e posterior toque do rosto, olho, nariz e boca são formas predominantes de exposição ao SARS-CoV-2 (LI *et al.*, 2020b).

Após a detecção de SARS-CoV-2 em fezes de pacientes com COVID-19, uma outra possibilidade de transmissão do vírus foi conhecida, a fecal-oral. Embora esse tipo de transmissão ainda não tenha sido comprovado e também não aparente ser um fator significativo na disseminação da infecção, a mesma não foi descartada. Relatórios crescentes de SARS-CoV-2 em esgotos e águas residuais justificam a necessidade de se intensificar as investigações relacionadas a esse tipo de transmissão (DING & LIANG, 2020).

A transmissão materno-fetal intrauterina (transmissão vertical) de SARS-CoV-2, também vem sendo investigada. Embora evidências imunológicas, como o aumento dos níveis de anticorpos IgM e IgG e valores de citocinas no sangue dos recém-nascidos reforcem essa

hipótese, o material genético de SARS-CoV-2 ainda não foi detectado nos recém-nascidos investigados, e por isso alguns estudos levantaram dúvidas quanto à probabilidade de transmissão vertical (CHEN *et al.*, 2020; DHAMA *et al.*, 2020).

A possibilidade de transmissão da COVID-19 é maior no estágio inicial da infecção, pois os níveis de RNA viral nos pacientes infectados se apresentam mais altos logo após o início dos sintomas, reduzindo significativamente nos estágios mais tardios na doença (ZOU *et al.*, 2020). No entanto, a carga viral e o período de infecção são variáveis e também estão relacionados com a gravidade da doença (LIU *et al.*, 2020b).

Um estudo feito por Liu e colaboradores (2020) sugere que a carga viral de SARS-CoV-2 possa ser um marcador útil para avaliar a gravidade e realizar o prognóstico da COVID-19. Nesse estudo, pacientes com casos leves e graves da doença tiveram amostras recolhidas, por meio de *swab* da nasofaringe, no décimo dia após o início das manifestações clínicas da doença. E assim, descobriu-se que em 90% dos casos leves da doença, o vírus já havia sido eliminado do corpo do paciente, dado evidenciado pelo resultado repetidamente negativo do RT-PCR. Por outro lado, todos os casos graves da doença apresentaram o RT-PCR positivo no décimo dia após o início das manifestações clínicas da doença.

Em um estudo retrospectivo multicêntrico realizado na cidade de Wuhan, foi possível acompanhar a carga viral ao longo da infecção de 191 pacientes com COVID-19. Neste estudo, 137 pacientes se curaram da COVID-19 e tiveram alta, enquanto 54 vieram a óbito no próprio hospital. A carga viral de material obtido por *swab* da garganta foi avaliada por RT-PCR a cada 24 horas. E com estas análises, foi possível observar que entre os sobreviventes, o vírus não era mais detectado no paciente numa média de 20 dias (intervalo de 8 a 37 dias) após o início dos sintomas da COVID-19, mas o SARS-CoV-2 era detectado até mesmo após a morte de alguns pacientes (ZHOU *et al.*, 2020a).

Embora a taxa de letalidade da COVID-19 seja menor do que a da SARS, o novo coronavírus tem capacidade de transmissão superior que à do SARS-CoV. Em média, cada caso de COVID-19 levou a aproximadamente 4 novos casos (transmissibilidade = 4,08), o que permitiu que o vírus se disseminasse rapidamente entre a população, levando a colapsos nos sistemas públicos de saúde em todo mundo (CAO *et al.*, 2020).

A alta transmissibilidade, aliada ao curto período de incubação e à capacidade de transmissão assintomática do vírus, fizeram com que a COVID-19 se tornasse altamente contagiosa, alcançando mais de 200 países em três meses após o relato dos primeiros casos na China (LI *et al.*, 2020b; ROTHE *et al.*, 2020; RYU & CHUN, 2020; CAO *et al.*, 2020).

Com o aumento acelerado no número de casos de COVID-19, a busca por opções de tratamentos e controle dessa doença se intensificaram em todas as partes do mundo. A maioria das estratégias que estão sendo avaliadas para SARS-CoV-2 foram aproveitadas das experiências anteriores com SARS-CoV, MERS-CoV e outras doenças virais emergentes. Várias estratégias terapêuticas e preventivas, incluindo vacinas, imunoterapêuticos e drogas antivirais, foram exploradas contra os surtos de coronavírus anteriores (SARS-CoV e MERS-CoV) (CHU *et al.*, 2004; YANG *et al.*, 2004; GRAHAM *et al.*, 2013; KUMAR *et al.*, 2013; LI *et al.*, 2020a; SHEAHAN *et al.*, 2020). Esses conhecimentos prévios são valiosos, pois já tiveram sua potência, eficácia e segurança avaliados, e essas informações otimizam a busca por

agentes terapêuticos ideais contra COVID-19 (CYRANOSKI, 2020; LU, 2020; PILLAIYAR *et al.*, 2020; ZAHER *et al.*, 2020).

A principal causa da indisponibilidade de vacinas, medicamentos e terapêuticas aprovadas para combater o SARS-CoV e MERS-CoV se deve à menor atenção das indústrias farmacêuticas quanto a esses patógenos, visto que esses dois coronavírus não foram uma ameaça global como a atual pandemia de SARS-CoV-2 (CYRANOSKI, 2020). Além disso, para tais situações de surto, a exigência de vacinas e terapêuticas existe apenas por um período limitado, até que o surto seja controlado. Vale também destacar que no momento em que uma droga ou vacina eficaz é projetada contra tal surtos de doenças, são necessários ensaios clínicos em pacientes, e a partir do momento em que um surto é controlado, pacientes já não estão acessíveis para que tais testes sejam executados (DHAMA *et al.*, 2020).

Embora os esforços sejam intensos, ainda não existe um tratamento eficaz ou uma vacina contra a COVID-19, mas o reconhecimento precoce dos sintomas e a busca por cuidados médicos auxiliam na recuperação da doença e combatem a disseminação do vírus. Além disso, a implementação de simples práticas, tais como: evitar o contato das mãos com as mucosas da boca, nariz e olhos, lavar as mãos corretamente e com frequência, manter distâncias físicas, usar máscara, tomar precauções enquanto tosse ou espirra, e usar álcool 70% e outros sanitizantes sempre que considerar necessário, são medidas extremamente importantes que ajudam a controlar a disseminação da COVID-19 na comunidade (KEBEDE *et al.*, 2020).

Considerações Finais

As viroses emergentes causadas por coronavírus zoonóticos são uma grande ameaça à saúde global e necessitam de constantes esforços e vigilâncias para que sejam devidamente controladas. Mais pesquisas devem ser conduzidas no sentido de investigar a replicação, a dinâmica da transmissão e a patogênese dos coronavírus em humanos. Esses estudos podem contribuir também para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas contra os coronavírus emergentes. A pandemia de COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2, chama a atenção para a possibilidade de novas ocorrências de surtos com coronavírus devido às mudanças climáticas, novas condições ecológicas e comércio de animais silvestres, pois todas essas condições podem aumentar a probabilidade de transmissão interespecie de coronavírus e pode resultar em altos riscos para os humanos devido à genética adaptativa desses vírus.

Referências bibliográficas

ANTHONY, S. J.; GILARDI, K.; MENACHERY, V. D.; GOLDSTEIN, T.; SSEBIDE, B.; MBABAZI, R.; MAZET, J. A. K. Further evidence for bats as the evolutionary source of middle east respiratory syndrome coronavirus. *MBio*, v. 8, p. 1–13, 2017.

ASSIRI, A.; AL-TAWFIQ, J. A.; AL-RABEEAH, A. A.; AL-RABIAH, F. A.; AL-HAJJAR, S.; AL-BARRAK, A.; MEMISH, Z. A. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi

Arabia: A descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 13, p. 752–761, 2013.

AZHAR, E. I.; EL-KAFRAWY, S. A.; FARRAJ, S. A.; HASSAN, A. M.; AL-SAEED, M. S.; HASHEM, A. M.; MADANI, T. A. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *New England Journal of Medicine*, v. 370, p. 2499–2505, 2014.

BONI, M. F.; LEMEY, P.; JIANG, X.; LAM, T. T. Y.; PERRY, B. W.; CASTOE, T. A.; ROBERTSON, D. L. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nature Microbiology*, v. 5, p. 1408–1417, 2020.

BOURGONJE, A. R.; ABDULLE, A. E.; TIMENS, W.; HILLEBRANDS, J. L.; NAVIS, G. J.; GORDIJN, S. J.; VAN GOOR, H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Pathology*, v. 251, p. 228–248, 2020.

CAO, Z.; ZHANG, Q.; LU, X.; PFEIFFER, D.; JIA, Z.; SONG, H.; ZENG, D. D. Estimating the effective reproduction number of the 2019-nCoV in China. *MedRxiv*, v. 9, p. 1-10, 2020.

CHAN, J. F. W.; KOK, K. H.; ZHU, Z.; CHU, H.; TO, K. K. W.; YUAN, S.; YUEN, K. Y. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes and Infections*, v. 9, p. 221–236, 2020.

CHEN, H.; GUO, J.; WANG, C.; LUO, F.; YU, X.; ZHANG, W.; ZHANG, Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, v. 395, p. 809–815, 2020.

CHU, C. M.; CHENG, V. C. C.; HUNG, I. F. N.; WONG, M. M. L.; CHAN, K. H.; CHAN, K. S.; YUEN, K. Y. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax*, v. 59, p. 252–256, 2004.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, v. 17, p. 181–192, 2019.

CYRANOSKI, D. This scientist hopes to test coronavirus drugs on animals in locked-down Wuhan. *Nature*, v. 577, p. 607, 2020.

DHAMA, K.; KHAN, S.; TIWARI, R.; SIRCAR, S.; BHAT, S.; MALIK, Y. S.; BONILLA-ALDANA, K. D.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 33, p. e00028-20, 2020.

DING, S.; LIANG, T. J. Is SARS-CoV-2 also an enteric pathogen with potential fecal–oral

transmission? A COVID-19 virological and clinical review. *Gastroenterology*, v. 159, p. 53–61, 2020.

DOREMALEN, V. N.; MORRIS, D. H.; HOLBROOK, M. G.; GAMBLE, A.; WILLIAMSON, B. N.; TAMIN, A.; MUNSTER, V. J. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 1564–1567, 2020.

FEHR, R. A.; PERLMAN, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*, v. 1282, p. 1–282, 2015.

GRAHAM, R. L.; DONALDSON, E. F.; BARIC, R. S. A decade after SARS: Strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, v. 12, p. 836–848, 2013.
GRALINSKI, L. E.; MENACHERY, V. D. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, v. 12, p. 1–8, 2020.

GUAN, W.; NI, Z.; HU, Y.; LIANG, W.; OU, C.; HE, J.; ZHONG, N. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 1708–1720, 2020.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; CAO, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, v. 395, p. 497–506, 2020.

JIN, Y.; YANG, H.; JI, W.; WU, W.; CHEN, S.; ZHANG, W.; DUAN, G. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*, v. 12, p. 1–17, 2020.

KAN, B.; WANG, M.; JING, H.; XU, H.; JIANG, X.; YAN, M.; XU, J. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms. *Journal of Virology*, v. 79, p. 11892–11900, 2005.

KEBEDE, Y.; YITAYIH, Y.; BIRHANU, Z.; MEKONEN, S.; AMBELU, A. Knowledge, perceptions and preventive practices towards COVID-19 early in the outbreak among Jimma university medical center visitors, Southwest Ethiopia. *PLoS ONE*, v. 15, p. 0233744, 2020.

KUMAR, V.; JUNG, Y. S.; LIANG, P. H. Anti-SARS Coronavirus agents: A patent review (2008-present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, v. 23, p. 1337–1348, 2013.

LAM, T. T.Y.; SHUM, M. H.H.; ZHU, H.C.; TONG, Y.G.; NI, X.B.; LIAO, Y.S.; GUAN, Y. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *Nature*, 2020.

LAU, S. K. P.; WOO, P. C. Y.; LI, K. S. M.; HUANG, Y.; TSOI, H. W.; WONG, B. H. L.; YUEN, K. Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 102, p. 14040–14045, 2005.

LI, E.; YAN, F.; HUANG, P.; CHI, H.; XU, S.; LI, G.; XIA, X. Characterization of the Immune Response of MERS-CoV Vaccine Candidates Derived from Two Different Vectors in Mice. *Viruses*, v. 12, p. 12010125, 2020.

LI, G.; FAN, Y.; LAI, Y.; HAN, T.; LI, Z.; ZHOU, P.; WU, J. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, v. 92, p. 424–432, 2020.

LI, Q.; GUAN, X.; WU, P.; WANG, X.; ZHOU, L.; TONG, Y.; FENG, Z. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 1199–1207, 2020.

LI, X.; MA, X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it “typical” ARDS? *Critical Care*, v. 24, p.1–5, 2020.

LIU, K.; FANG, Y. Y.; DENG, Y.; LIU, W.; WANG, M. F.; MA, J. P.; LIU, H. G. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese Medical Journal*, v. 133, p. 1025–1031. 2020.

LIU, Y.; YAN, L. M.; WAN, L.; XIANG, T. X.; LE, A.; LIU, J. M.; ZHANG, W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, p. 656–657, 2020.

LU, H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV), v. 14, p. 69–71. 2020.

MALIK, Y. A. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malaysian Journal of Pathology*, v. 42, p. 3–11, 2020.

MENACHERY, V. D.; YOUNT, B. L.; DEBBINK, K.; AGNIHOTHRAM, S.; GRALINSKI, L. E.; PLANTE, J. A.; BARIC, R. S. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nature Medicine*, v. 21, p. 1508–1513, 2015.

MENACHERY, V. D.; YOUNT, B. L.; SIMS, A. C.; DEBBINK, K.; AGNIHOTHRAM, S. S.; GRALINSKI, L. E.; BARIC, R. S. SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 113, p. 3048–3053, 2016.

PERLMAN, S. Another Decade, Another Coronavirus. *New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 758–760, 2020.

PILLAIYAR, T.; MEENAKSHISUNDARAM, S.; MANICKAM, M. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. *Drug Discovery Today*, v. 25, p. 668–688, 2020.

QIU, H.; WU, J.; HONG, L.; LUO, Y.; SONG, Q.; CHEN, D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, p. 689–696, 2020.

QUAN, P. L.; FIRTH, C.; STREET, C.; HENRIQUEZ, J. A.; PETROSOV, A.; TASHMUKHAMEDOVA, A.; IAN LIPKIN, W. Identification of a severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in a leaf-nosed bat in Nigeria. *MBio*, v. 4, p. 1–9, 2010.

ROTHE, C.; SCHUNK, M.; SOTHMANN, P.; BRETZEL, G.; FROESCHL, G.; WALLRAUCH, C.; HOELSCHER, M. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 970–971, 2020.

RYU, S.; CHUN, B. C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiology and Health*, v. 42, p. 1–4, 2020.

SHEAHAN, T. P.; SIMS, A. C.; LEIST, S. R.; SCHÄFER, A.; WON, J.; BROWN, A. J.; BARIC, R. S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*, v. 11, p. 13940 - 13946, 2020.

TANG, D.; COMISH, P.; KANG, R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathogens*, v. 16, p. 1–24, 2020.

VAIRA, L. A.; SALZANO, G.; FOIS, A. G.; PIOMBINO, P.; DE RIU, G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *International Forum of Allergy and Rhinology*, v. 10, p. 1103–1104, 2020.

WANG, N.; LI, S. Y.; YANG, X.; LOU-HUANG, H. M.; ZHANG, Y. J.; GUO, H.; SHI, Z. L. Serological evidence of bat SARS-Related coronavirus infection in humans, China. *Virologica Sinica*, v. 33, p. 104–107, 2018.

WEI, J.; WEI, W.; ZHAO, X.; ZAI, J.; LI, X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, v. 92, p. 433–440, 2020.

WEISS, S. R.; LEIBOWITZ, J. L. Coronavirus pathogenesis. *Advances in virus research*, v.

81, p. 395–410, 2011.

WHO - World Health Organization. (2020a). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report 51 - 11th March 2020. *WHO Bulletin*, 2019(March), 1–9. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

WHO - World Health Organization. (2020b). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation report 1 - 21th January 2020. *WHO Bulletin*, (JANUARY), 1–5. <https://doi.org/10.13070/mm.en.10.2867>

WU, D.; WU, T.; LIU, Q.; YANG, Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 94, p. 44–48, 2020.

YANG, Z. Y.; KONG, W. P.; HUANG, Y.; ROBERTS, A.; MURPHY, B. R.; SUBBARAO, K.; NABEL, G. J. A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. *Nature*, v. 428, p. 561–564, 2004.

ZAHER, N. H.; MOSTAFA, M. I.; ALTAHER, A. Y. Design, synthesis and molecular docking of novel triazole derivatives as potential CoV helicase inhibitors. *Acta Pharmaceutica*, v. 70, p. 145–159, 2020.

ZENG, W.; LIU, G.; MA, H.; ZHAO, D.; YANG, Y.; LIU, M.; JIN, T. Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 527, p. 618–623, 2020.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; CAO, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, v. 395, p. 1054–1062, 2020.

ZHOU, P.; YANG, X.L.; WANG, X. G.; HU, B.; ZHANG, L.; ZHANG, W.; SHI, Z. L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, v. 579, p. 270–273, 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; TAN, W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 727–733, 2020.

ZOU, L.; RUAN, F.; HUANG, M.; LIANG, L.; HUANG, H.; HONG, Z.; WU, J. SARS-CoV-2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 1175–1177, 2020.

AUTOR 1 – Lucas Valério Felício

E-mail: lucasvaleriofelicio1104@outlook.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7636-6493>

AUTOR 2 - Ciro César Rossi

E-mail: ciro.rossi@micro.ufrj.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3856-0882>

AUTOR 3 - Monalessa Fábila Pereira

E-mail: monalessa.pereira@uemg.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8134-8337>

Recebido em: **25 nov. 2020**

Aprovado em: **19 jan. 2021**