

# REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE E A COVID-19 (SARS-COV-2)

Maria Soraya Pereira Franco Adriano<sup>1</sup>  
Carmem Gabriela Gomes de Figueiredo<sup>1</sup>  
João Felipe Bezerra<sup>1</sup>  
Ronaldo Rodrigues Sarmento<sup>1</sup>  
Ana Carolina Bernardes Dulgheroff<sup>1</sup>  
Maryanne Pereira Franco Adriano<sup>2</sup>  
Felipe Gonçalves Bezerra<sup>1</sup>  
Betânia Maria Pereira dos Santos<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0001-7888-4430>  
<https://orcid.org/0000-0003-2297-2305>  
<https://orcid.org/0000-0002-9978-628X>  
<https://orcid.org/0000-0003-0054-7682>  
<https://orcid.org/0000-0003-2126-8623>  
<https://orcid.org/0000-0003-2054-0840>  
<https://orcid.org/0000-0002-2795-9815>  
<https://orcid.org/0000-0002-7916-1995>

**Objetivo:** Analisar a produção científica acerca da atual pandemia do novo coronavírus, destacando aspectos referentes às características do vírus, bem como a epidemiologia, o diagnóstico e tratamento da COVID-19 no intuito de fornecer informações aos profissionais de saúde e à comunidade científica. **Método:** Revisão narrativa, com busca nas bases de dados Scielo, Medline, Lilacs e Pubmed, referente ao período de fevereiro a maio de 2020, utilizando os descritores: "infecções por coronavírus" or "coronavirus infections", "COVID-19", "betacoronavirus", "Síndrome Respiratória Aguda Grave", "SARS-Cov-2", "diagnóstico", "diagnosis". **Resultados:** Foram evidenciadas três categorias temáticas: aspectos referentes ao vírus; a epidemiologia e a clínica da doença; e aspectos do diagnóstico e tratamento. **Conclusão:** O Coronavírus sofreu mutações desde o início da pandemia, mas não se sabe se estas mutações afetaram seu poder de infecciosidade. Em diferentes partes do mundo a epidemiologia da COVID-19 foi diferente. Com relação ao tratamento, a droga que tem se mostrado mais promissora até o momento é o remdesivir. Sem uma vacina eficaz, a maior arma que dispomos é o isolamento social.

**Descritores:** COVID-19; Síndrome Respiratória Aguda Grave; SARS-CoV-2.

## SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME AND COVID-19 (SARS-COV-2)

**Objective:** To analyze a scientific production on the current pandemic of new coronaviruses, highlighting aspects related to virus resources, as well as the epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 in order to provide information to health professionals and the scientific community. **Method:** Narrative review, searching the Scielo, Medline, Lilacs and Pubmed databases, for the period from February to May 2020, using the keywords: "coronavirus infections" or "coronavirus infections", "COVID-19", "Betacoronavirus", "Severe Acute Respiratory Syndrome", "SARS-Cov-2", "diagnosis", "diagnosis". **Results:** Three thematic categories were highlighted: aspects related to the virus; an epidemiology and disease clinic; and aspects of diagnosis and treatment. **Conclusion:** The Coronavirus has mutated since the beginning of the pandemic, but it is not known whether these mutations have affected its infectiousness. In different parts of the world the epidemiology of COVID-19 was different. Regarding treatment, a drug that has been shown to be more promising until recovery is needed. Without an effective vaccine, the biggest weapon that affects social isolation.

**Descriptors:** COVID-19; Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS-CoV-2.

## SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE Y COVID-19 (SARS-COV-2)

**Objetivo:** analizar una producción científica sobre la pandemia actual de nuevos coronavirus, destacando aspectos relacionados con los recursos del virus, así como la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de COVID-19 para proporcionar información a los profesionales de la salud y la comunidad científica. **Método:** Revisión narrativa, buscando en las bases de datos Scielo, Medline, Lilacs y Pubmed, para el periodo de febrero a mayo de 2020, utilizando los descriptores: "infecciones por coronavirus" o "infecciones por coronavirus", "COVID-19", "Betacoronavirus", "Síndrome respiratorio agudo severo", "SARS-Cov-2", "diagnóstico", "diagnóstico". **Resultados:** se destacaron tres categorías temáticas: aspectos relacionados con el virus; una clínica de epidemiología y enfermedad; y aspectos de diagnóstico y tratamiento. **Conclusión:** el coronavirus ha mutado desde el comienzo de la pandemia, pero no se sabe si estas mutaciones han afectado su infecciosidad. En diferentes partes del mundo, la epidemiología de COVID-19 fue diferente. Con respecto al tratamiento, un medicamento que ha demostrado ser más prometedor hasta que se necesita recuperación. Sin una vacuna efectiva, el arma más grande que afecta el aislamiento social.

**Descritores:** COVID-19; Síndrome Respiratorio Agudo Grave; SARS-CoV-2.

<sup>1</sup> Universidade Federal da Paraíba, PB.

<sup>6</sup> Centro Universitário de João Pessoa, PB.

## INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias são as doenças mais frequentes em humanos e sua abordagem é relevante devido à alta incidência e prevalência, inclusive com surtos epidêmicos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em 30 de janeiro de 2020, que o surto da doença causada pelo novo coronavírus, chamada de COVID-19, constitui uma emergência de Saúde Pública de Importância Internacional. Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia<sup>1</sup>.

O novo coronavírus, denominado (SARS-CoV-2), foi identificado em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, onde os casos foram confirmados pela primeira vez. Trata-se de uma nova cepa de coronavírus que, até então, não havia sido identificada em seres humanos<sup>2</sup>.

Desde que o vírus surgiu no mercado de frutos do mar, no final do ano passado o número de infectados aumentou dramaticamente<sup>3</sup>. A transmissão entre humanos do vírus foi confirmada<sup>4</sup> tendo sido detectado em amostras de lavado bronco-alveolar<sup>5</sup>, escarro<sup>6</sup>, saliva<sup>7</sup>, garganta<sup>8</sup> e swabs de nasofaringe<sup>7</sup>.

Por ser tratar de um vírus novo e causar uma doença nova e pandêmica, este trabalho objetivou analisar a produção científica acerca da atual pandemia do novo coronavírus, destacando aspectos referentes às características do vírus, à epidemiologia, ao diagnóstico e ao tratamento da COVID-19 no intuito de fornecer informações aos profissionais de saúde

e à comunidade científica.

## MÉTODO

### Tipo de estudo

O presente estudo é uma revisão narrativa<sup>9-11</sup>.

### Coleta dos dados

O levantamento dos trabalhos foi feito de maneira não sistemática, através de pesquisas nas bases de dados científicas *Scielo*, *Medline*, *Lilacs*, *Pubmed*, no período de janeiro a maio de 2020. Os descritores utilizados para a busca foram: infecções por coronavírus (coronavirus infections), covid-19, betacoronavirus, Síndrome Respiratória Aguda Grave (Severe Acute Respiratory Syndrome), diagnóstico (diagnosis), no título, resumo ou corpo do texto.

### Análise dos dados

Encontrou-se 78 artigos nas bases de dados, utilizando os descritores estabelecidos. Estes materiais foram lidos na íntegra, categorizados e analisados criticamente. Foram selecionados 51 trabalhos, dentre os quais dois tratam-se de boletins epidemiológicos do CDC e do Ministério da Saúde, para atualização do número de casos.

## RESULTADOS

Os estudos foram apresentados sob a forma de quadros quanto às temáticas: Características do SARS-Cov-2; Epidemiologia e clínica; Diagnóstico e tratamento.

**Quadro 1** - Caracterização dos estudos que abordam as características do SARS-Cov-2.

Identificação do Estudo	Tipo de estudo	Objetivos
Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding The Lancet. 2020; 395(10224):565-574	artigo original	Sequenciar e fazer análise filogenética para determinar a história evolucionar do vírus
SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum PLoS Biol. 2008; 16;6(9): e226	artigo original	demonstrar as alterações de membrana na célula hospedeira ocasionadas pela replicação viral
The molecular biology of coronaviruses Adv Virus Res. 2006; 66: 193-292	artigo de revisão	abordar a biologia molecular do vírus
Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 Journal of Pharmaceutical Analysis. 2020; 10(2):102.8.	artigo de revisão	abordar sobre a imunopatogênese
Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC - Nature. 2013; 495(7440): 251-254	artigo original	identificar a dipeptidil peptidase 4 (CD26) como um receptor funcional para hCoV-EMC
Receptor variation and susceptibility to Middle East respiratory syndrome coronavirus infection - J Virol. 2014; 88(9): 4953-4961	artigo original	avaliar a atividade do receptor DD4 na ligação e entrada do vírus na célula
Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study - The Lancet Microbe. 2020; 1(1):e14-e23	artigo original	investigar a susceptibilidade, cinética de replicação e dano celular causados pelo SARS-Cov-2 e comparar com SARS-Cov
CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus - Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(44): 15748-53	artigo original	testar o CD209L (L-SIGN) como receptor para SARS-Cov
Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. - Chinese Med J. 2020; 133(9):1015-1024	artigo original	sequenciar e fazer análise filogenética para determinar a história evolucionar do vírus

**Quadro 2** - Caracterização dos estudos que abordam sobre a epidemiologia e clínica da COVID-19.

Identificação do Estudo	Tipo de estudo	Objetivos
Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report 109 World Health Organization [WHO]	boletim epidemiológico	Mostrar o número de casos
Identifying Locations with Possible Undetected Imported Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Cases by Using Importation Predictions - Emerg Infect Dis. 2020; 26(7)	artigo original	Identificar locais que poderiam ter casos importados não detectados
The Covid-19 epidemic - Trop Med Int Health. 2020; 25(3): 278-280	editorial	Fornecer uma visão geral sobre a COVID-19
Initial cluster of novel coronavirus (2019-nCoV) infections in Wuhan, China is consistent with substantial human-to-human transmission - J. Clin. Med. 2020; 9(2): 488	editorial	Discutir sobre a transmissão entre humanos e zoonótica
A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 - N Engl J Med. 2020; 382(8): 727-733	artigo original	Identificar a fonte dos casos de pneumonia, descrever um novo coronavírus detectado em pacientes com pneumonia
Novel coronavirus pneumonia outbreak in 2019: Computed tomographic findings in two cases - Korean J. Radiol. 2020; 21(3): 365-368	relato de caso	relatar dois casos confirmados de pneumonia 2019-nCoV com achados de tomografia computadorizada de tórax
The first 2019 novel coronavirus case in Nepal - Lancet Infect. Dis. 2020; 20(3): 279-280	relato de caso	Relatar o primeiro caso em Nepal
Covid-19-Navigating the Uncharted N Engl J Med. 2020; 382(13): 1268-1269	editorial	descrever os achados do estudo clínico e epidemiológico na cidade de Wuhan
Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China - N Engl J Med. 2020; 382(18): 1708-1720	artigo original	analisar características clínicas de casos confirmados na China
Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia - N Engl J Med. 2020; 382(13): 1199-1207	artigo original	analisar as características clínicas e epidemiológicas dos primeiros 425 casos confirmados de Wuhan
Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington - N Engl J M. 2020; 382(21): 2005-2011	artigo original	Realizar levantamento de casos
Maximizing the Calm Before the Storm: Tiered Surgical Response Plan for Novel Coronavirus (COVID-19) - Journal of the American College of Surgeons. 2020; 230(6): 1080-1091	artigo original	apresentar um planejamento para manejo

<p>Outbreak of a novel coronavirus                  Nat Rev Microbiol. 2020; 18(3): 123</p>	<p>artigo de revisão</p>	<p>apresentar os casos durante o surto de Wuhan</p>
<p>Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China                  Lancet. 2020; 395(10223): 497-506</p>	<p>artigo de revisão</p>	<p>relatar características clínicas, epidemiológicas, laboratoriais, radiológicas e tratamento</p>
<p>Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China                  J. Med. Virol. 2020; 92(4):441-447</p>	<p>revisão</p>	<p>Realizar levantamento de casos</p>
<p>The extent of transmission of novel coronavirus in wuhan, China, 2020                  J. Clin. Med. 2020; 24;9(2): 330</p>	<p>editorial</p>	<p>Atualizar o número de casos em Wuhan</p>
<p>The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm                  Eur. J. Clin. Invest. 2020; 50(3): e13209</p>	<p>editorial</p>	<p>relatar as características clínicas e epidemiológicas</p>
<p>COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil                  Travel Med Infect Dis. 2020; 101613</p>	<p>editorial</p>	<p>relata sobre o primeiro caso confirmado no Brasil</p>
<p>Painel Coronavírus                  Ministério da Saúde</p>	<p>boletim epidemiológico</p>	<p>mostrar número de casos</p>
<p>Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis                  Travel Med Infect Dis. 2020; 34: 101623</p>	<p>revisão sistemática e meta análise</p>	<p>caracterizar os casos clínico e laboratorialmente</p>
<p>Flattening the Curve for Incarcerated Populations – Covid-19 in Jails and Prisons                  NEJM Group. 2020; 382: 2075-2077</p>	<p>artigo original</p>	<p>aborda o SARS-Cov-2 em prisões dos Estados Unidos</p>
<p>Peer-to-Peer Contact Tracing: A Privacy-Preserving Smartphone app                  JMIR Mhealth Uhealth. 2020; 8(4): e18936</p>	<p>artigo original</p>	<p>desenvolver aplicativo para smartphone que respeite a privacidade do usuário</p>
<p>First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States                  Int J Antimicrob Agents. 2020; 55(3):105924</p>	<p>relato de caso</p>	<p>relatar sobre o primeiro caso detectado nos Estados Unidos</p>

**Quadro 3 - Caracterização dos trabalhos que abordam diagnóstico e tratamento da COVID-19.**

Identificação do Estudo	Tipo de estudo	Objetivo
Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) - BioScience Trends [Internet]. 2020; 14(1):69-71	comunicado	Descrever as opções de tratamento disponíveis
COVID-19: Immunology and treatment options - Clin Immunol. 2020; 215: 108448	artigo de revisão	aborda aspectos da imunologia e tratamento
Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro - Cell Res. 2020; 30(3): 269-271	carta ao editor	aborda os efeitos in vitro da cloroquina e remdesivir
Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies - Biosci Trends. 2020; 14(1): 72-73	carta ao editor	aborda sobre a eficácia da cloroquina no tratamento
Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial - Int J Antimicrob Agents. 2020: 105949	artigo original	avaliar o papel da cloroquina na carga viral
No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection - Med Mal Infect. 2020; 50(4): 384	carta ao editor	aborda sobre a ineficácia da cloroquina associada a azitromicina nos casos graves
Outcomes of Hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19 medRxiv Server. 2020 apr	artigo original	avaliar a eficácia da cloroquina
Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis - The Lancet. 2020; 6736(20): 31180-31186	artigo original	Avaliar os efeitos da cloroquina ou hidroxicoquina com ou sem a associação com macrolídeo no tratamento de pacientes com a COVID-19
Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) medRxiv Preprint. 2020 apr	artigo original	avaliar a eficácia e segurança da cloroquina em duas dosagens
The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus J Biol Chem. 2020; 295(15): 4773-4779	artigo original	avaliar a eficácia do remdesivir
Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 N Engl J Med. 2020; NEJMoa2007016	artigo original	avaliar a eficácia do remdesivir

## DISCUSSÃO

### Características do SARS-Cov-2

Os coronavírus são vírus com genoma de RNA fita simples. Foram identificados até o momento coronavírus que acometem humanos (HCoV) tais como HCoV-229E e NL63, MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1<sup>12</sup>.

Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foram relatados casos de pacientes com tosse, febre e dispnéia, dificuldade respiratória aguda devido a uma infecção microbiana não identificada. Sequenciamento genético revelou um vírus que possuía 88% de identidade à sequência de dois coronavírus que causam doenças graves, do tipo síndromes respiratórias agudas derivadas de morcegos. O novo vírus foi então chamado "SARS-CoV-2" pela Comissão Internacional de Classificação de vírus<sup>13-15</sup>.

Em reconhecimento à transmissão global generalizada da COVID-19, a OMS declarou situação de pandemia em 11 de março de 2020 sendo em 23 de março 332.930 casos confirmados no mundo e 14.510 mortes<sup>16</sup>.

O genoma do SARS-CoV-2 é similar ao de CoVs típicos e produz as proteínas não-estruturais e as estruturais (*spike* ou espícula (S), envelope-E, nucleocápside-N e proteínas da membrana-M) do vírus, bem como várias proteínas acessórias com funções desconhecidas que não participam da replicação viral<sup>17-19</sup>. A enzima Dipeptidil peptidase 4 (DPP4) foi identificada como um receptor funcional para MERS-CoV, porque o domínio S1 se liga ao receptor<sup>20,21</sup>.

A proteína S dos coronavírus tem sido relatada como um elemento importante na entrada do vírus em células hospedeiras. Esta glicoproteína se liga ao seu receptor celular, ACE2, para SARS-CoV e SARS-CoV-2, CD209L (uma lectina do tipo C, também conhecida como L-SIGN) para SARS-CoV, DPP4 para MERS-CoV<sup>22,23,20</sup>. Estudos tem mostrado que o vírus tem sofrido mutações, mas não se sabe ainda se estas mutações interferem na infecciosidade do mesmo.<sup>13</sup>

### Características Clínicas e Epidemiologia da doença

Os sintomas e sinais clínicos da COVID-19 são em sua maioria inespecíficos incluindo sintomas respiratórios, febre, tosse improdutiva, dispnéia, mialgia, fadiga, leucopenia, evidência de disfunção hepática e/ou renal e evidência radiográfica de pneumonia<sup>14</sup>.

Em um dos maiores estudos epidemiológicos na China, 81% de todos os infectados apresentaram sintomas leves (febre, tosse, mal-estar), 19% necessitaram de hospitalização e 5% de cuidados intensivos, no entanto, a idade superior a 80 anos foi associada a uma letalidade maior<sup>24</sup>.

Os primeiros casos de SARS-Cov-2 foram relatados em dezembro de 2019 na China<sup>25</sup>. Nesse período, cinco pacientes

foram hospitalizados com síndrome do desconforto respiratório agudo e um desses evoluiu para óbito<sup>26</sup>. Em janeiro de 2020, 41 pacientes hospitalizados foram diagnosticados com COVID-19 e menos da metade desses pacientes apresentava doenças subjacentes, incluindo diabetes, hipertensão e doença cardiovascular<sup>27</sup>.

Presumiu-se que esses pacientes adquiriram o vírus naquele hospital, provavelmente devido a uma infecção hospitalar. Concluiu-se naquele momento que o SARS-Cov-2 não era um vírus de rápida e fácil propagação, mas provavelmente se disseminava devido a muitos pacientes serem infectados em vários locais do hospital por mecanismos desconhecidos. Além disso, apenas os pacientes que ficaram clinicamente doentes foram testados. Portanto, provavelmente havia muito mais pacientes que estavam presumivelmente infectados. Em 22 de janeiro de 2020, um total de 571 casos do novo coronavírus foram relatados em 25 províncias (distritos e cidades) na China<sup>28</sup>.

A Comissão Nacional de Saúde da China informou os detalhes das 17 primeiras mortes até 22 de janeiro de 2020. Relatório de 24 de janeiro de 2020 estimou a incidência cumulativa na China em 5502 casos<sup>29,30</sup>. Em 30 de janeiro de 2020, 7734 casos foram confirmados na China e 90 outros foram relatados em países que incluíram Taiwan, Tailândia, Vietnã, Malásia, Nepal, Sri Lanka, Camboja, Japão, Cingapura e República da Coreia, Emirados Árabes Unidos, Estados Unidos, Filipinas, Índia, Austrália, Canadá, Finlândia, França e Alemanha<sup>31</sup>. No Brasil, o primeiro caso foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, de um homem que viajou para a região da Lombardia, no norte da Itália<sup>32</sup>. No Brasil, segundo o painel do coronavírus do Ministério da Saúde, em 08 de maio foram confirmados 145.328 casos e 9.897 óbitos de COVID-19<sup>33</sup>.

### Diagnóstico laboratorial

O teste padrão ouro para detecção é a reação em cadeia da polimerase pela técnica da PCR de transcriptase reversa (RT-PCR). O teste detecta o vírus nas secreções respiratórias, nos primeiros dias após o início dos sintomas, todavia estudos tenham mostrado detecção viral mesmo muitos dias após o início dos sintomas, embora acredita-se que esta detecção viral tardia não represente a partícula viral íntegra e, portanto, viável e infecciosa e sim fragmentos do RNA viral<sup>34,35</sup>.

Com relação aos testes rápidos que detectam anticorpos das classes IgM e IgG, a literatura têm mostrado que estes ensaios apresentam baixa sensibilidade durante a fase inicial da infecção, ou seja, um resultado negativo não exclui a infecção, e, portanto, sozinho este teste não é recomendado para o diagnóstico inicial da COVID-19. Se o teste molecular não estiver disponível, a combinação do teste rápido e a To-

mografia computadorizada (TC) do tórax pode ser útil para o diagnóstico<sup>36,37</sup>.

A TC apresentou um ótimo valor diagnóstico clínico especialmente em áreas de alta prevalência de SARS-CoV-2. Entretanto, também apresentam algumas deficiências, como por exemplo falso-negativo em estágio inicial da doença<sup>19</sup>. Em estudo realizado na Tailândia com 82 casos confirmados de COVID-19 por PCR, em dois laboratórios de referência, a TC de tórax foi positiva em apenas 38 dos 82 casos. A maioria dos rastreados eram assintomáticos ou relataram apenas leves sintomas, nenhum apresentou achados anormais na TC do tórax<sup>38</sup>.

### Prevenção e Tratamento

O isolamento social inclui medidas que limitem atividades desnecessárias e aquelas que gerem aglomeração de pessoas<sup>39,40</sup>. Para Yasaka e colaboradores<sup>40</sup>, o rastreamento por meio do smartphone, pode ser uma solução viável às medidas de prevenção, além de limitar a disseminação da doença. O rastreamento de contato é o processo de rastreamento de possíveis rotas de transmissão de uma infecção, por meio de uma população com o objetivo de isolar aqueles que possam ter sido expostos e reduzir ainda mais transmissão.

Estão sendo realizados ensaios clínicos para testar medicamentos para a COVID-19 com resultados de grandes estudos randomizados promissores, muito embora ainda não se tenha uma droga preconizada para tratar a doença<sup>41</sup>. É importante deixar claro que muitas destas drogas ainda estão em fase de teste, não devendo sob hipótese alguma serem utilizadas pelas pessoas.

### Hidroxicloroquina

Os derivados de fosfato e sulfato são administrados como antimaláricos, e a hidroxicloroquina é amplamente utilizada como agente imunomodulador no lúpus eritematoso sistêmico. Além disso, a cloroquina mostrou atividade antiviral contra influenza, vírus Chikungunya, CoV sazonais e SARS. A atividade antiviral de derivados de cloroquina contra SARS-CoV-2 foi identificada *in vitro* desde o início<sup>41,42</sup>.

Com base nisso, o medicamento foi rapidamente introduzido no uso clínico, e relatórios preliminares sugeriram uma melhor eliminação viral e resultados clínicos em pacientes com COVID-19 que receberam o medicamento durante 10 dias<sup>43</sup>. Um pequeno estudo piloto francês randomizando em 36 pacientes com COVID-19, sugeriu uma eliminação do vírus acelerada em pacientes tratados com uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina<sup>44</sup>. No entanto, outros testaram os resultados e não encontraram benefício no re-

sultado da doença ou na depuração viral<sup>45</sup>. O maior estudo (também retrospectivo) até o momento, que avaliou a hidroxicloroquina por si só ou em combinação com a azitromicina, não encontrou benefício, mas, na verdade, um risco aumentado de mortalidade entre os pacientes que receberam hidroxicloroquina<sup>46</sup>.

Um estudo explorando o difosfato de cloroquina em dois esquemas de dosagem foi forçado a terminar precocemente devido a preocupações com o aumento da mortalidade no grupo de altas doses. Os autores concluíram que o tratamento com altas doses de cloroquina por 10 dias não foi suficientemente seguro e não deve mais ser usado em pacientes graves com SARS-CoV-2<sup>47</sup>.

Um estudo multinacional observacional realizado em 671 hospitais de 6 continentes sobre o uso da hidroxicloroquina ou cloroquina com ou sem macrolídeo e seus efeitos no tratamento de COVID-19 verificou que não foi possível confirmar um benefício quando usadas isoladamente ou em associação com um macrolídeo no tratamento. Segundo os autores o uso do medicamento foi associado à diminuição da sobrevida hospitalar e a um aumento da frequência de arritmias ventriculares<sup>48</sup>. Após a publicação deste estudo, a OMS suspendeu os ensaios clínicos com estes fármacos para o tratamento da COVID-19 que estava sob sua responsabilidade e irá analisar com cautela os resultados dos estudos desenvolvidos até o momento.

### Remdesivir e outros análogos de nucleosídeo

Análogos de nucleosídeos têm sido explorados como opções de tratamento para COVID-19. Os candidatos incluem favipiravir, geldesivir, ribavirina e remdesivir, sendo que este último recebeu mais atenção. O remdesivir, um pró-fármaco à adenosina, foi originalmente desenvolvido para o tratamento de vírus da febre hemorrágica, ou seja, vírus Ebola (EBOV) e Marburg, mas com desempenho inferior ao tratamento com EBOV comparado às estratégias de anticorpos. Ambos têm atividade antiviral *in vitro* em MERS e SARS. Competindo com ATP e substituindo a adenosina durante a síntese de RNA, o remdesivir inibe a RNA polimerase dependente de RNA viral (RdRp)<sup>49</sup>.

O remdesivir foi submetido a testes *in vitro* no Wuhan Virus Research Institute, no início do surto de SARS-CoV2, foi identificado como inibidor potente da infecção viral em culturas de células em concentrações facilmente alcançáveis *in vivo*. Foi usado pela primeira vez, com sucesso, em um paciente COVID-19, em janeiro de 2020<sup>50</sup>. Estudos na China têm demonstrado redução significativa da mortalidade em pacientes graves<sup>51</sup>.

Atualmente, os ensaios estão em andamento na Europa e na América do Norte. Com uma redução efetiva da carga viral pulmonar, em modelos animais. O remdesivir pode oferecer uma opção de tratamento futuro eficaz e viável<sup>41</sup>.

### Limitações do estudo

Por se tratar de um tema novo e muitos estudos estejam em condução, trabalhos futuros irão possibilitar mais conclusões.

### Contribuições para a prática

Em meio à crise sanitária vivenciada no mundo, esse estudo proporciona conhecimento atual sobre o novo coronavírus e a COVID-19 com informações relevantes para os profissionais da área da saúde e para a comunidade científica como um todo, além de auxiliar a condução de novas pesquisas sobre o tema.

### CONCLUSÃO

Os estudos têm mostrado a semelhança desse vírus com vírus encontrados em morcegos. Análises genéticas de sequenciamento têm mostrado que o vírus sofreu mutações, mas ainda não é possível afirmar se estas mutações implicam em maior infecciosidade.

Em diferentes partes do mundo a doença mostrou um perfil epidemiológico diferente. Tem sido rápida a evolução do número de casos confirmados pelo Ministério da Saúde, embora este número possa refletir subnotificação, por fato-

res diversos. Com relação ao diagnóstico, o teste molecular ainda é o mais recomendado para a detecção do vírus, porém é importante que se obedeça aos critérios de elegibilidade do teste, como a quantidade de dias de sintomas e o correto armazenamento e envio ao laboratório, para que se garanta um resultado fidedigno.

Vários estudos estão sendo conduzidos em todo o mundo para descobrir um tratamento. Até o momento, a droga mais promissora é o remdesivir. Vale destacar que todos estes medicamentos ainda estão em fase de teste e que, enquanto não se dispor de uma vacina, a melhor arma para combater a COVID-19 é o isolamento social.

**Contribuições dos Autores:** Maria Soraya Pereira Franco Adriano: concepção, análise e interpretação dados, revisão crítica e aprovação da versão final a ser publicada; Carmem Gabriela Gomes de Figueiredo: concepção, coleta, análise e interpretação dados, redação, revisão crítica e aprovação da versão final a ser publicada; João Felipe Bezerra: revisão crítica e aprovação da versão final a ser publicada; Ronaldo Rodrigues Sarmento: revisão crítica e aprovação da versão final a ser publicada; Ana Carolina Bernardes Dulgheroff: coleta, análise e interpretação dados, coleta, análise e interpretação dados; Maryanne Pereira Franco Adriano: coleta de dados, análise e interpretação dos dados; Felipe Gonçalves Bezerra: concepção, coleta de dados, redação do manuscrito; Betânia Maria Pereira dos Santos: revisão crítica e aprovação da versão final a ser publicada.

### REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 109 [Internet]. 2020 fev [cited 2020 May 08]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
2. De Salazar PM, Niehus R, Taylor A, Buckee CO, Lipsitch M. Identifying Locations with Possible Undetected Imported Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Cases by Using Importation Predictions. *Emerg Infect Dis* [internet]. 2020 [cited 2020 Apr 08]; 26(7). Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200250>.
3. Velavan TP, Meyer GG. The Covid-19 epidemic. *Tropical Med. Int. Health*. v. 25, n.3, p. 278-280, 2020. *Trop Med Int Health* [internet]. 2020 [cited 2020 mar 30];

- 25(3): 278-280. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169770/>.
4. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Initial cluster of novel coronavirus (2019-nCoV) infections in Wuhan, China is consistent with substantial human-to-human transmission. *J. Clin. Med* [internet]. 2020 [cited 2020 mar 20]; 9(2): 488. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073724/>.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [internet]. 2020 [cited 2020 mar 20]; 382(8): 727-733. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
6. Lin X, Gong Z, Xiao Z, Xiong J, Fan B, Liu J. Novel coronavirus pneumonia outbreak in 2019: Computed tomographic findings in two cases. *Korean J. Radiol* [in-



- ternet]. 2020 [cited 2020 apr 09]; 21(3): 365-368. Available from: doi: 10.3348/kjr.2020.0078.
7. Wang To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* [internet]. 2020 [cited 2020 mar 03]; ciaa149. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047895/>.
8. Bastola A, Sah R, Rodriguez-Morales AJ, Lal BK, Jha R, Ojha HC, et al. The first 2019 novel coronavirus case in Nepal. *Lancet Infect. Dis* [internet]. 2020 [cited 2020 apr 03]; 20(3): 279-280. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32057299/>.
9. Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paul. Enferm* [internet]. 2007 [cited 2020 may 02]; 20(2): 1-8. Available from: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002007000200001-6&lng=en&nm=iso&tlng-pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002007000200001-6&lng=en&nm=iso&tlng-pt).
10. Mota M, Cunha M, Santos M, Cunha ICKO, Alves M, Marques N. Intervenções de enfermagem pré-hospitalar: revisão narrativa. *Enfermagem em foco* [internet]. 2019 [cited 2020 may 05]; 10(4): 1-9. Available from: <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/2527>.
11. Santos MG, Bitencourt JVOV, Silva TG, Frizon G, Quinto AS. Etapas do processo de enfermagem: uma revisão narrativa. *Enfermagem em foco* [internet]. 2017 [cited 2020 may 05]; 8(4): 49-53. Available from: <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/1032/0>.
12. Fauci AS, Lane C, Redfield RR. Covid-19—Navigating the Uncharted. *N Engl J Med* [internet]. 2020 [cited 2020 mar 30]; 382(13): 1268-1269. Available from: doi: 10.1056/NEJMe2002387.
13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [internet]. 2020 [cited 2020 mar 30]; 395(10224): 565-574. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30251-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30251-8/fulltext).
14. Guan W, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [internet]. 2020 [cited 2020 apr 28]; 382(18): 1708-1720. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>.
15. Li Q, Med M, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [internet]. 2020 [cited 2020 apr 03]; 382(13): 1199-1207. Available from: [nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001316](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001316).
16. Michael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz G, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J M* [internet]. 2020 [cited 2020 apr 09]; 382(21): 2005-2011. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa2005412.
17. Knoop K, Kikkert M, Van Den Worm SHE, Zevenhoven-Dobbe JC, Van Der Meer Y, Koster AJ, et al. SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol* [internet]. 2008 [cited 2020 apr 10]; 16(6(9)): e226. Available from: doi: 10.1371/journal.pbio.0060226.
18. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* [internet]. 2006 [cited 2020 mar 03]; 66: 193-292. Available from: doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
19. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis* [internet]. 2020 [cited 2020 may 4]; 10(2): 102-108. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045>.
20. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R, et al., Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* [internet]. 2013 [cited 2020 mar 09]; 495(7440): 251-254. Available from: doi: 10.1038/nature12005.
21. Barlan A, Zhao J, Mayukh K, Li K, McCray Jr PB, Perlman S, et al., Receptor variation and susceptibility to Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* [internet]. 2014 [cited 2020 apr 02]; 88(9): 4953-4961. Available from: doi: 10.1128/JVI.00161-14.
22. Chu H, Chan JF-W, Yuen TT, Shuai H, Yuan S,

MPhill YW, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *The Lancet Microbe* [internet]. 2020 [cited 2020 apr 30]; 1(1): e14-e23. Available from: doi: 10.1016/S2666-5247(20)30004-5.

23. Jeffers AS, Tusell SM, Gillim-Ross L, Hemmila EM, Achenbach JE, Babcock GJ, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* [internet]. 2004 [cited 2020 apr 8]; 101(44): 15748-15753. Available from: <https://www.pnas.org/content/101/44/15748>.

24. Ross SW, Lauer CW, Miles WS, Green JM, Christmas AB, May AK, et al. Maximizing the Calm Before the Storm: Tiered Surgical Response Plan for Novel Coronavirus (COVID-19). *Journal of the American College of Surgeons* [internet]. 2020 [cited 2020 apr 04]; Available from: [https://www.journalacs.org/article/S1072-7515\(20\)30263-5/pdf](https://www.journalacs.org/article/S1072-7515(20)30263-5/pdf).

25. Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nat. Rev. Microbiol* [internet]. 2020 [cited 2020 apr 03]; 18(3): 123. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31988490/>.

26. Ren LL, Wang YM., Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Med J* [internet]. 2020 [cited may 08]; 133(9):1015-1024. Available from: doi: 10.1097/CM9.0000000000000722.

27. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [internet]. 2020 [cited mar 22]; 395(10223): 497-506. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext).

28. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci. Trends* [internet]. 2020 [cited 2020 may 01]; 14(1): 69-71. Available from: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>.

29. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J. Med. Virol* [internet]. 2020 [cited 2020

may 01]; 92(4):441-447. Available from: doi: 10.1002/jmv.25689.

30. Nishiura H, Jung SM, Linton NM, Kinoshita R, Yang Y, Hayashi K. The extent of transmission of novel coronavirus in wuhan, China, 2020. *J. Clin. Med* [internet]. 2020 [cited 2020 feb 20]; 24:9(2): 330. Available from: doi: 10.3390/jcm9020330.

31. Bassetti M, Vena A, Roberto Giacobbe D. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. *Eur. J. Clin. Invest* [internet]. 2020 [cited 2020 apr 02]; 50(3): e13209. Available from: doi: 10.1111/eci.13209.

32. Rodriguez-Morales AJ. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis* [internet]. 2020 [cited 2020 mar 01]; 101613. Available from: doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101613.

33. Ministério da Saúde (BR). Painel Coronavírus. 2020 may [cited 2020 May 08]. Available from: <https://covid.saude.gov.br>.

34. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana YP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* [internet]. 2020 [2020 apr 01]; 34: 101623. Available from: doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.

35. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for samples for COVID-19. 2020 feb [cited 2020 May 08]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>.

36. Imai K, Tabata S, Ikeda M, Nocuchi S, Kitagawa Y, Matuoka M, et al. Clinical evaluation of an immunochromatographic IgM/IgG antibody assay and chest computed tomography for the diagnosis of COVID-19. *J Clin Virol* [internet]. 2020 [cited 2020 may 08]; 128: 104393. Available from: doi: 10.1016/j.jcv.2020.104393.

37. Corman, VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* [internet]. 2020 [cited 2020 feb 27]; 25(3): 2000045. Available from: doi : 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.

38. Mungmunpuntipantip R, Wiwanitkit V. Uncertainty in using chest computed tomography in early coronavirus disease (COVID-19). *Can J Anesth* [internet]. 2020 [cited 2020 may 08]; 67(7): 897. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240519>.
39. Akiyama MJ, Spaulding AC, Rich JD. Flattening the Curve for Incarcerated Populations – Covid-19 in Jails and Prisons. *NEJM Group* [internet]. 2020 [cited 2020 may 07]; 382: 2075-2077. Available from: [doi.org/10.1056/NEJM2005687](https://doi.org/10.1056/NEJM2005687).
40. Yasaka TM, Lehrich BM, Sahyouni R. Peer-to-Peer Contact Tracing: A Privacy-Preserving Smartphone app. *JMIR Mhealth Uhealth* [internet]. 2020 [cited 2020 apr 20]; 8(4): e18936. Available from: [doi.org/10.2196/18936](https://doi.org/10.2196/18936).
41. Felsenstein S, Herbert JN, Mcnamara OS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol* [internet]. 2020 [cited 2020 may 01]; 215: 108448. Available from: [doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448).
42. 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* [internet]. 2020 [cited 2020 apr 07]; 30(3): 269-271. Available from: [doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0](https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0).
43. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* [internet]. 2020 [cited 2020 mar 28]; 14(1): 72-73. Available from: [doi.org/10.5582/bst.2020.01047](https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047).
44. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [internet]. 2020 [cited 2020 apr 16]; 105949. Available from: [doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949).
45. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* [internet]. 2020 [cited 2020 may 03]; 50(4): 384. Available from: [doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006).
46. Magagnoli JN, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *medRxiv Server*. 2020 apr [cited 2020 may 02]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>.
47. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) medRxiv Preprint. 2020 apr [cited 2020 may 03]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v1.full.pdf>
48. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel NA. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* [internet]. 2020 [cited 2020 may 28]; 6736(20): 31180-31186. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931180-6>.
49. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* [internet]. 2020 [cited 2020 may 05]; 295(15): 4773-4779. Available from: [doi.org/10.1074/jbc.AC120.013056](https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.013056).
50. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Tang HJ, Hsueh PR. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *Int J Antimicrob Agents* [internet]. 2020 [cited 2020 mar 27]; 55(3):105924. Available from: [doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924).
51. 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* [internet]. 2020 [cited 2020 may 06]; NEJMoa2007016. Available from: [doi.org/10.1056/NEJMoa2007016](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016).