

PRINCIPAIS ASPECTOS DO NOVO CORONAVÍRUS SARS-CoV-2: UMA AMPLA REVISÃO

Kleber Augusto Tomé da Cruz 
Universidade Estadual de Goiás – UEG,
Câmpus Cora Coralina
kleber.ueg@gmail.com

Patrícia de Sousa Lima 
Universidade Estadual de Goiás – UEG,
Câmpus Cora Coralina
patricialima@gmail.com

André Luiz Araújo Pereira 
Universidade Estadual de Goiás – UEG,
Câmpus Cora Coralina
andre.pereira@ueg.br

Resumo

O novo coronavírus (SARS-CoV-2), comumente conhecido como COVID-19, é o agente causador da síndrome respiratória aguda grave, e também o responsável pela pandemia mundial instalada em dezembro de 2019. A rápida dispersão do vírus e o risco de severas complicações na área da saúde internacional motivaram a realização de diversos estudos em busca de maneiras plausíveis para solucionar o problema. Ainda não há alternativa terapêutica eficaz estabelecida, no entanto, vacinas seguras e com eficiência comprovadas já foram registradas e aprovadas para uso emergencial. Desta maneira, explorar e aglutinar o maior volume possível de informações sobre o novo coronavírus pode contribuir para promover importantes descobertas, favorecendo a formulação de estratégias de controle do patógeno. Assim, neste trabalho foram compilados os dados mais recentes e relevantes sobre a COVID-19, com ênfase para os aspectos gerais da biologia do vírus incluindo os mecanismos moleculares associados à sua multiplicação na célula hospedeira.

Palavras-chave: COVID-19; infecções por coronavírus; betacoronavirus; vírus da SARS; pandemias.

MAIN ASPECTS OF THE NEW SARS-CoV-2 CORONAVIRUS: A WIDE REVIEW

Abstract

Commonly known as COVID-19, the novel coronavirus has been recognized as the causal agent of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and also the responsible for worldwide pandemic that began at December 2019. The virus quick spread and the international health concern push the carry out several studies to find alternative pathway in order to solve the problem. There is no efficiently therapeutic approach established yet, however safety and efficiency of some vaccines have been reported and the emergencial use have already been recommended. In this way, gather and explore massively information about the novel coronavirus might contribute to great discoveries, helpful for virus control strategies development. Thus, in this work the mostly recent and relevant data about COVID-19 were collected, especially related to virus biology and the molecular mechanisms associated with its replication in host cell..

Keywords: COVID-19; coronavirus infections; betacoronavirus;. SARS virus; pandemic.

1. INTRODUÇÃO

A doença causada pelo novo coronavírus foi oficialmente batizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de COVID-19, sigla que reúne as iniciais do termo utilizado em inglês (*coronavirus disease*) e os dígitos finais do ano do primeiro registro do vírus em Wuhan, na China. Paralelamente, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (*International Committee on Taxonomy of Viruses* ou ICTV) partiu do termo em inglês utilizado para síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) para cunhar a sigla SARS-CoV-2 (Gao, Z. et al. 2020). Não obstante, popularmente COVID-19 tem sido o nome utilizado para se referir tanto ao vírus quanto à doença.

Devido à patogenicidade e o elevado nível de disseminação da COVID-19, o surto de contaminação se alastrou rapidamente pelo mundo e deixou as redes de saúde de vários países a beira do colapso (Giannakeas et al. 2020). Medidas rigorosas de restrição social representaram a primeira tentativa de conter o avanço da doença (Chinazzi et al. 2020 e Tian, H. et al. 2020).

O nível de letalidade da COVID-19 é relativo, e pode ser influenciado por fatores diversos, que vão desde o mecanismo de infecção e agressividade do vírus até aos fatores associados a problemas de saúde prévios da vítima (Fehr; Perlman, 2015).

A Universidade John Hopkins (UJH) nos Estados Unidos, instituição que vem atualizando em tempo real os dados da pandemia no mundo, já reportou cerca de 118 milhões de novos casos e mais de 2,6 milhões de mortes (COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University). Ainda de acordo com os dados divulgados pela JHU, em março de 2021 o número de casos confirmados no Brasil ultrapassou 11 milhões, com mais de 268 mil mortes registradas.

2. DESENVOLVIMENTO

Histórico de epidemias causadas por coronavírus

O primeiro caso epidêmico de coronavírus surgiu em Guandong na China no ano de 2002 – 2003, os indivíduos que apresentavam sinais de contaminação pelo vírus da SARS viajaram para diferentes localidades, tais como Hong Kong, Vietnã, Canadá e demais países de outros continentes, espalhando o vírus e consequentemente causando o surto epidêmico (Peiris et al. 2004 e de Wit et al. 2016). Naquela ocasião a taxa de vítimas com quadros infecciosos chegou a mais de 8.000 indivíduos, dos quais 774 (9,6%) evoluíram para um quadro fatal; cerca de 50% dos óbitos eram de idosos acima de 60 anos (Lu et al. 2020).

Após dez anos do surto da SARS, em 2012, novos casos de infecção por coronavírus foram confirmados na Arábia Saudita, desta vez

pela espécie MERS-CoV (*middle east respiratory syndrome-related coronavirus*), agente da síndrome respiratória do Oriente Médio, causando a morte de um homem por pneumonia aguda e insuficiência renal (Wit et al. 2016). Subsequentemente, o coronavírus MERS infectou cerca de 2.494 pessoas levando um total de 858 (34,4%) à morte (Fehr; Perlman, 2015 e Lu et al. 2020).

Em 2019, Wuhan (capital de Hubei na China) tornou-se o marco inicial de um novo surto epidêmico que se espalhou rapidamente pelas províncias chinesas, ganhando em seguida todos os continentes do globo e por fim evoluindo para a situação pandêmica assistida em 2020 (Li, R. et al. 2020). Inicialmente o vírus causou pânico no mundo todo infectando milhões de pessoas em centenas de países (Layne et al. 2020); chefes de estado decretaram isolamento social por meio de quarentena e *lockdown*, uma medida mais rígida de confinamento com o objetivo de minimizar os riscos de infecção e mitigar a crescente pandemia (Chinazzi et al. 2020).

Taxonomia e importância clínica

Embora a posição taxonômica da espécie de coronavírus SARS-CoV-2 ainda não esteja precisamente determinada, a classificação oficial mais recente, estabelecida pelo Grupo de Estudo sobre a *Coronaviridae* (*Coronaviridae* Study Group) do ICTV, é de que se trata de uma espécie do subgênero

Sarbecovirus, gênero *Betacoronavirus*, subfamília *Orthocoronavirinae*, família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales*, reino *Riboviria* (Gorbalenya et al. 2020). Assim, de maneira geral, os vírus da família *Coronaviridae* são chamados de coronavírus.

Algumas espécies de coronavírus são de fácil disseminação e podem apresentar diferentes níveis de virulência e, conseqüentemente, podem ser altamente contagiosas, causando doenças entéricas ou síndromes respiratórias graves (Wilde et al. 2018).

Ao longo dos anos surgiram diferentes espécies de coronavirus (Figura 1), revelando ao todo sete espécies que causam infecção em humanos, sendo três delas consideradas graves: SARS-CoV, MERS-CoV e o novo vírus SARS-CoV-2. As demais – HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e HCoV-229E – podem causar infecções com sintomas mais leves (Andersen et al. 2020). Essas espécies dividem-se em dois gêneros: SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-HKU1 e HCoV-OC43 pertencem ao gênero *Betacoronavirus* enquanto HCoV-NL63 e HCoV-229E são do gênero *Alfacoronavirus* (Fang Li, 2017 e Wan et al. 2020).

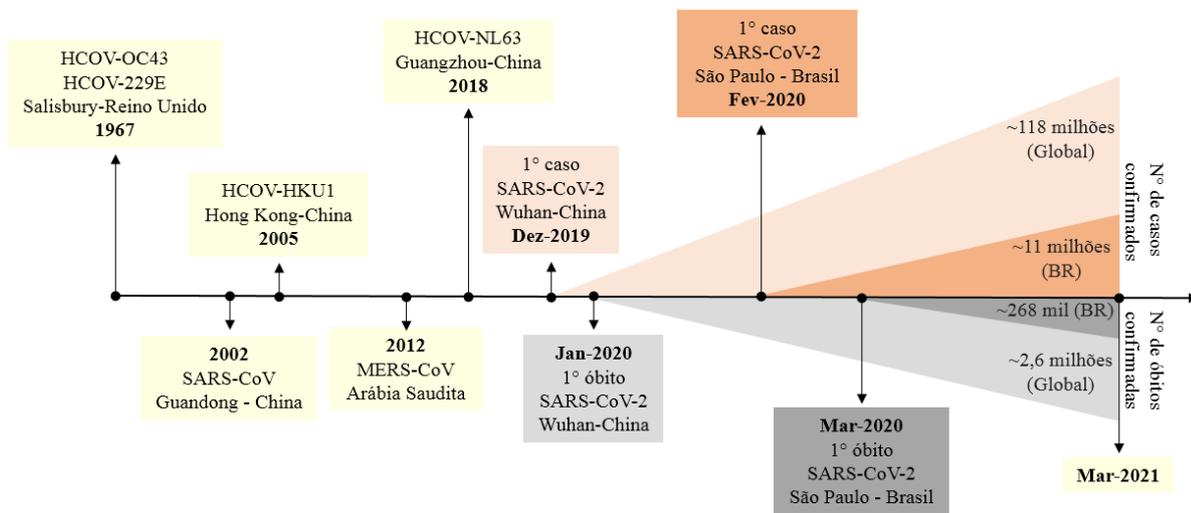


Figura 1. Linha do tempo com o aparecimento de diferentes espécies de coronavírus. O primeiro caso de coronavírus ocorreu no Reino Unido por volta da década de 1967. Nos anos subsequentes registrou-se o surgimento de novas cepas, incluindo as três variantes mais patogênicas: SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 (o novo coronavírus). Após o primeiro caso confirmado de SARS-CoV-2, milhões de mortes já foram registradas no Brasil (em cinza escuro) e no mundo (cinza claro).

As manifestações clínicas causadas pelas três variantes consideradas mais letais de coronavírus levam a uma pneumonia aguda, resultando em danos nos alvéolos, estruturas pulmonares responsáveis pela oxigenação sanguínea (Schoeman; Fielding, 2019). As lesões nestas estruturas podem gerar severas consequências, tais como: desconforto respiratório, choque séptico, falência múltipla dos órgãos e conseqüentemente a morte do paciente por parada cardiorrespiratória (Lin et al. 2020). Além de afetar gravemente o sistema respiratório, em alguns casos o coronavírus pode provocar doenças hepáticas e problemas neurológicos (Marra et al. 2003).

O período de incubação do vírus SARS-CoV-2 é de 1 a 14 dias, com média de 3 a 7 dias para o aparecimento dos primeiros sintomas da patologia (Yang; Wang, 2020). Nesse sentido, o risco de propagação da doença aumenta consideravelmente pelo fator

assintomático da COVID-19, principalmente em crianças (Li, Q. et al., 2020; Chan et al., 2020). A principal fonte de contaminação e propagação do vírus são os fluidos biológicos liberados pelo espirro ou pela tosse, por meio de saliva ou por gotículas expelidas da mucosa nasal (Li, R. et al. 2020). Por ser uma nova variante viral, não há uma alternativa terapêutica específica para a COVID-19. Neste sentido, a forma de prevenção mais recomendada para contenção da pandemia ainda é o isolamento social (Tian, H. et al. 2020).

Aspectos estruturais e bioquímicos da partícula viral

Diferentes componentes estruturais formam a partícula viral (Figura 2), dentre os quais se destacam: uma molécula de RNA, o nucleocapsídeo, o envelope, proteínas de membrana, glicoproteínas *Spike* e o dímero hemaglutinina-esterase (Fang Li, 2017 e Song et al. 2019).

O SARS-CoV-2 pertence ao grupo dos vírus envelopados, o que confere à partícula viral um formato esférico, que pode medir entre 100 e 125 nm. O envelope é constituído de diferentes elementos estruturais, tais como: lipídios, proteínas e carboidratos (Song et al. 2019).

As glicoproteínas S formam estruturas denominadas espículas com formato aparente de coroa, característica que deriva o nome coronavírus, que se projetam do envelope para

o meio externo, e são fundamentais para a interação vírus-hospedeiro. Devido ao reconhecimento das espículas por receptores específicos, localizados na superfície da membrana plasmática da célula hospedeira, ocorre a fusão da partícula viral e a liberação do material genético do vírus no interior da célula (Yuan et al. 2020). Em síntese, este é o processo de invasão do coronavírus, abordado neste artigo a seguir.

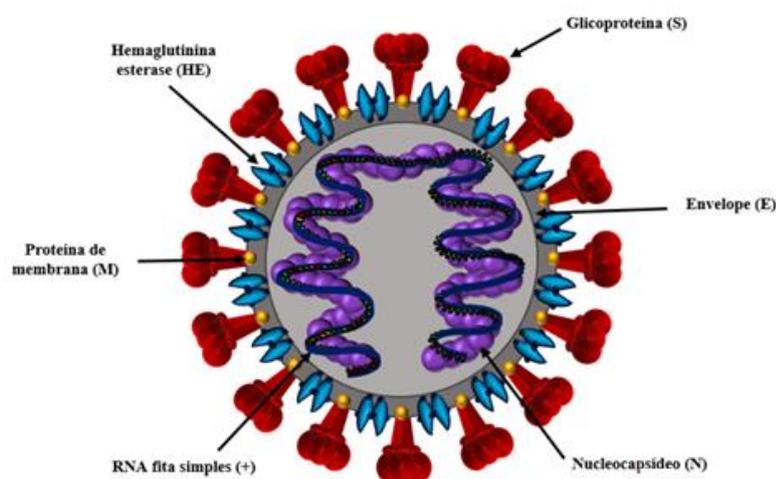


Figura 2. Estrutura da partícula viral de SARS-CoV-2. O RNA do vírus está localizado no interior da partícula viral e encontra-se associado a proteínas denominadas nucleocapsídeos (N). Na superfície do envelope estão as proteínas de membrana (M), as glicoproteínas *spike* (S) e as proteínas hemaglutinina-esterase (HE).

O papel central das proteínas M é a montagem da partícula viral. A partir da interação com outras proteínas do envelope e com o RNA viral, a proteína M atua na regulação do tamanho e do formato da partícula. Além disso, ela está associada à aglutinação de fatores virais e de membrana da célula hospedeira a fim de conduzir o processo de produção de novas partículas durante a replicação viral (Neuman et al. 2011 e Yoshimoto, 2020).

A proteína HE representa um outro grupo de proteínas incorporadas à estrutura do vírion, também relacionadas diretamente à patogênese viral (Frieman; Baric, 2008). Seu mecanismo de ação está intimamente ligado ao trato respiratório, realizando o reconhecimento do ácido siálico presente na membrana das células pulmonares. A HE também foi identificada em vários outros tipos de vírus, como o da gripe C, hepatite de camundongos (MHV), coronavírus bovino (BCV), dentre outros (Klausegger et al. 1999).

Por fim, no interior da partícula viral está o material genético do coronavírus, associado às proteínas N, cuja função é proteger o genoma viral (Yan et al. 2020). As proteínas N formam um capsídeo cilíndrico e oco, composto por capsômeros que circundam o material genético do vírus e atribuem à molécula um formato helicoidal (Tortora et al. 2012).

Aspectos genéticos da espécie SARS-CoV-2

O genoma do novo coronavírus foi rapidamente sequenciado e disponibilizado no banco de dados do Centro Nacional para Informação Biotecnológica (NCBI) e pode ser acessado pelo código: [MN908947.3](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuclot/MN908947.3). Trata-se de um vírus constituído por uma molécula de ácido ribonucleico de fita simples com carga positiva (RNA+) que pode possuir entre 26 e 32 kilobases – kb (Lu et al. 2020 e Wilde et al. 2018). Sabe-se que o RNA viral possui as mesmas propriedades de maturação do RNA da célula hospedeira, e, portanto, apresenta quepe na extremidade 5' e cauda poli-A na extremidade 3', necessários à integridade da molécula (Rácz, 2015).

O genoma da SARS-CoV-2 é semelhante ao encontrado nas espécies SARS-

CoV e BatCoV RaTG13, contendo pelo menos dez quadros de leitura aberta (*Open Reading Frames* ou ORFs) e sequências genéticas de proteínas estruturais seguindo a mesma ordem organizacional na molécula de RNA (Li, X. et al. 2020). Particularmente, as análises genômicas revelaram a identidade de 80% da SARS-CoV-2 com a SARS-CoV (Yan et al. 2020) e cerca de 96% de similaridade com o vírus encontrado em morcego, o BatCoV RaTG13 (Zhou et al. 2020).

A estrutura do genoma da SARS-CoV-2 (Figura 3) revela que cerca de dois terços de toda a carga genética (~20 kb) compreende ORFs (direção 5'), e destina-se à produção de proteínas de replicação (Chan; Kok, 2020 e De Wit et al. 2016). As sequências que correspondem à menor proporção em direção a região 3' do RNA estão vinculadas aos genes de codificação das proteínas estruturais do vírion, como as glicoproteínas S do sítio de reconhecimento das células hospedeiras e os genes para os envoltórios proteicos que protegem o genoma. Além disso, existem proteínas acessórias diversas com funções desconhecidas que, até o momento, não indicam relação com a replicação viral (Fehr; Perlman, 2015).

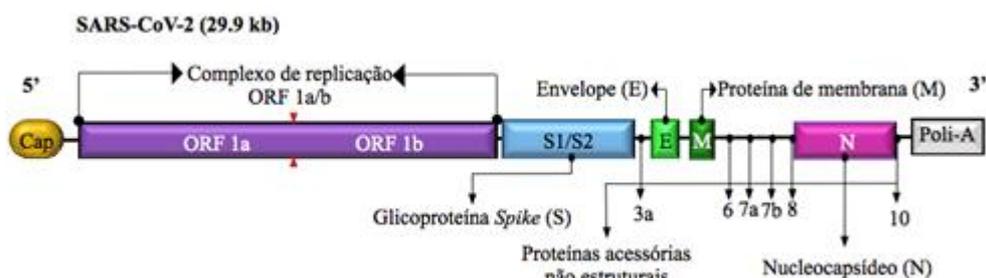


Figura 3. Organização estrutural do genoma do vírus SARS-CoV-2. ORF1 a/b – quadro de leitura aberta que formam o complexo de replicação RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) na extremidade 5' e as proteínas estruturais do vírus,

extremidade 3': glicoproteína (S); envelope (E); proteína de membrana (M); nucleocapsídeo (N) e outras proteínas acessórias diversas com funções desconhecidas que, até o momento, não indicam relação com a replicação viral (3a, 6, 7a, 7b, 8 e 10).

Um relevante nível de conservação pode ser notado para alguns componentes estruturais de espécies distintas de coronavírus. Por exemplo, as glicoproteínas S de SARS-CoV-2 apresentam uma similaridade de 77% com aquelas de SARS-CoV, sugerindo que o mecanismo de infecção entre elas possa ser semelhante (Yuan et al. 2020).

Em contrapartida à conservação de fatores genéticos, também já foram identificados coronavírus com alta taxa de recombinação homóloga, proveniente de processos adaptativos que consistem na remontagem da sua estrutura genômica (Lau et al. 2011). A presença da sequência genética da enzima hemaglutinina-esterase em membros da família *Coronaviridae*, reforça a suspeita de que houve uma recombinação homóloga do genoma do coronavírus com a influenza C da família de vírus *Orthomyxoviridae* em uma célula duplamente infectada (Marra et al. 2003).

Mutações na sequência nucleotídica da glicoproteína S que não constam nos resultados da sequência genética dos demais coronavírus também já foram descritas. Precisamente a mutação ocorreu na sequência nucleotídica da glicoproteína S, por inserção de doze novos nucleotídeos. Tais mutações provocaram mudanças moleculares que resultaram na introdução de um local de clivagem polibásica, intermediando uma ação proteolítica pela enzima furina nas subunidades da glicoproteína S, que são clivadas por este

grupo de proteases (Andersen et al. 2020 e Ou et al. 2020).

As variações moleculares nos sítios de reconhecimento que envolvem ação enzimática implicam consideravelmente no nível de virulência do patógeno (Belouzard et al. 2009), a interferência de proteases como furina, tripsina, catepsina e outros grupos enzimáticos resultam na ativação dos sítios glicoproteicos virais promovendo a quebra destas estruturas, aumentando a interação patógeno-hospedeiro (Ou et al. 2020 e Park et al. 2016).

Mecanismo de infecção e replicação viral

A infecção inicia-se com uma interação ligante-receptor, na qual a glicoproteína S se liga ao receptor da enzima 2 conversora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme 2* ou ACE-2) do hospedeiro (Li et al. 2003). A glicoproteína S é constituída de duas subunidades, denominadas S1 e S2 (Figura 4A). A subunidade S1 contém um domínio de ligação ao receptor (*receptor binding domain* ou RBD) que se liga ao ACE-2 (Figura 4B), e é responsável por fixar o vírus à célula hospedeira; enquanto a subunidade S2 realiza a fusão da partícula viral com a membrana celular (Hamed, 2020).

Ambas SARS-CoV-2 e SARS-CoV ligam-se à mesma classe de receptor ACE-2, enquanto outras variantes de coronavírus podem reconhecer outros grupos proteicos. A MERS-CoV, por exemplo, reconhece o receptor DPP4 - Dipeptidil peptidase 4 (Wan et

al. 2020 e Yang; Wang, 2020), responsável por atuar diretamente na regulação hormonal e aumentar a produção e secreção de insulina (Silva Júnior et al. 2018). Já o HCoV-229E reconhece o receptor da aminopeptidase N (APN), também conhecido como CD13, correspondente a um grupo de glicoproteína peptidase expresso na superfície das células renais, do intestino e do trato respiratório (Wentworth; Holmes, 2001).

Após o reconhecimento da ACE-2 as células alvo promovem a liberação de proteases em vias secretórias. Neste sentido, demais células ficam mais susceptíveis à entrada do

vírus (Bassi et al. 2017; Hoffmann et al. 2020; Kirchdoerfer et al. 2018 e Tian, X. et al. 2020). O receptor ACE-2 é expresso no coração, pulmões, rins e intestinos, e está envolvido na maturação do hormônio angiotensina que atua diretamente no controle da pressão arterial (Yan et al. 2020 e Zhou et al. 2020). Análises de expressão proteica e de transcritos (mRNA) relativos ao receptor ACE-2 demonstraram que células intestinais, dos testículos e da glândula tireóide também expressam ACE-2 durante infecção causada por SARS-CoV-2, em contraste à ausência de expressão em células sanguíneas (Wang, Y. et al., 2020).

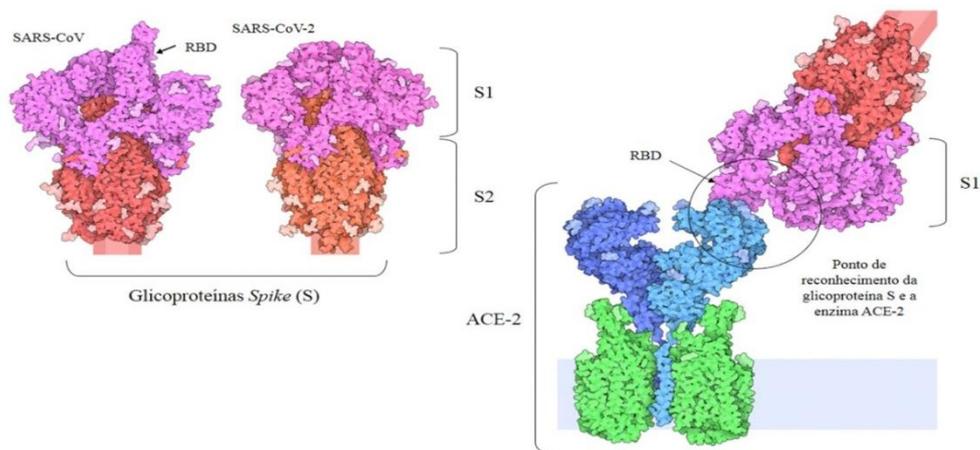


Figura 4. Interação molecular entre a glicoproteína S e o receptor ACE-2. (A) As subunidades S1 e S2 das glicoproteínas S, que formam as espículas dos vírus SARS-CoV e SARS-CoV-2 são demonstradas: S1, em magenta, e S2, em vermelho. A porção S1 está envolvida com a ligação ao receptor da célula hospedeira e contém o RBD. É uma porção bem flexível nesses vírus como demonstrado por uma conformação proteica mais aberta (à esquerda) e mais fechada (à direita). A porção S2 direciona a fusão do vírus com a célula. Cores em tons mais claros indicam sítios de glicosilação nas proteínas. (B) A ligação da glicoproteína S, porção S1, ao receptor ACE-2 nas células hospedeiras é demonstrada. O receptor ACE-2 é indicado em cor azul, e faz parte de um complexo com o transportador de aminoácidos B0AT1 (em cor verde). A membrana celular do hospedeiro é demonstrada esquematicamente em cor azul claro, em contato com B0AT1. Fonte: adaptação do PDB (*protein data bank*): <http://pdb101.rcsb.org/motm/246>.

Em seguida a célula efetua a ativação de proteinases mediada pela enzima furina, clivando os sítios polibásicos das subunidades S1 e S2 da glicoproteína S (Andersen et al. 2020; Gao, Y. et al. 2020; Kirchdoerfer et al.

2018 e Yan et al. 2020). Assim, a partícula viral invade o citoplasma da célula hospedeira por endocitose e inicialmente permanecerá em uma vesícula, originada com o auxílio da proteína clatrina (Wang et al. 2008 e Yang; Wang,

2020). O processo seguinte consiste na liberação do material genético do vírus no citoplasma da célula resultando na tradução imediata de duas estruturas de leitura aberta, ORF1a e ORF1b originando pp1a e pp1ab (V'kovski et al., 2021). Após sofrerem ação proteolítica, pp1a e pp1ab formam o complexo de replicação, atuando como RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), também conhecida como nsp12 (Chan; Kok 2020; Gao, Y. et al. 2020 e Rácz, 2015).

Através da ação do complexo de replicação RdRp serão sintetizadas moléculas de RNA subgenômicos, de menor extensão e polaridade positiva, para serem traduzidos pelos ribossomos da célula hospedeira, originando as proteínas estruturais que formarão a partícula viral (Masters, 2006). Simultaneamente ocorrerá a síntese de moléculas de RNA de polaridade positiva que

serão utilizadas para compor o material genético das novas partículas virais (Costa, 2015). Findada a replicação viral, o patógeno será liberado por exocitose a partir de vesículas provenientes do complexo de Golgi, e, portanto, disponível para atacar outras células, ponto crucial para a progressão infecciosa e manifestação clínica da doença (Andersen et al. 2020 e De Wit et al. 2016).

O ciclo de replicação do vírus (Figura 5), entre outras funções, aumenta consideravelmente a chance de mutações devido ao seu extenso material genético. Esta elevação na frequência de mutações promove uma recombinação genética que consequentemente, acarreta no surgimento de novas variantes de vírus, os quais podem atravessar a barreira das espécies e gerar novas cepas (Brooks et al. 2014).

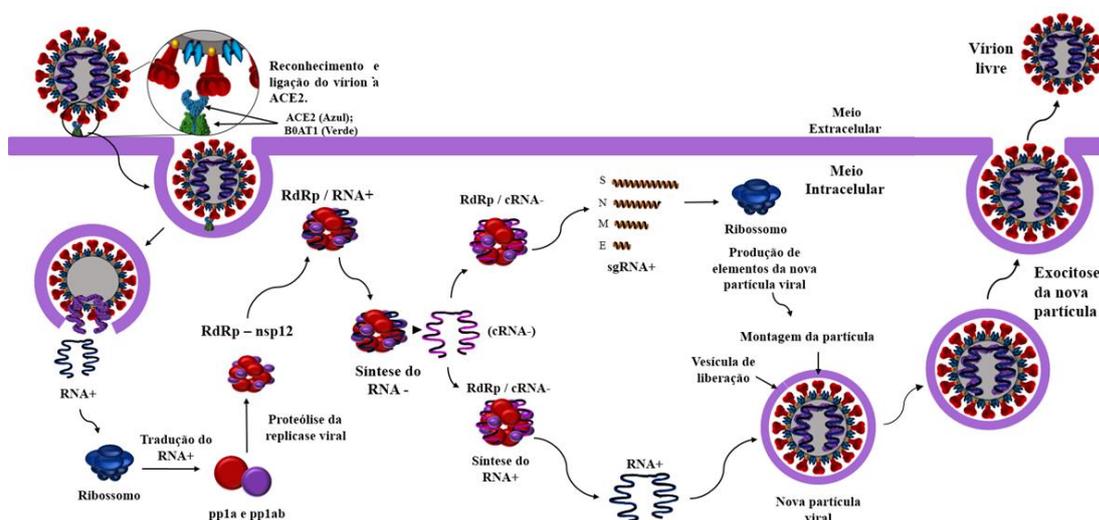


Figura 5. Diagrama esquemático do ciclo de replicação do coronavírus. A infecção se inicia com a ligação da glicoproteína S do vírus a proteína ACE-2 da célula hospedeira. Por endocitose, o vírus entra na célula e depois libera seu material genético (RNA fita simples sentido positivo) que, por sua vez, é reconhecido pela maquinaria da célula como próprio material. Em seguida, a RNA polimerase dependente de RNA específica do vírus é produzida, a RdRp, também conhecida como nsp12. Depois, a replicase transcreve todo o segmento de RNA fita positiva em uma fita de RNA complementar, negativa, que serve como um modelo para um conjunto de RNAs subgenômicos (sgRNAs) que serão traduzidos em componentes estruturais do vírus ou ainda, simultaneamente, como molde para a replicação do genoma total do vírus, utilizado para formar o material genético da nova partícula viral. Os vírions maduros são transportados por vesículas até a periferia celular e liberados por exocitose. ACE-2 – Enzima conversora de angiotensina. Glicoproteína Spike (S), Nucleocapsídeo (N), Membrana (M) e Envelope (E).

Respostas de defesa do hospedeiro

Ao reconhecer o ataque viral, imediatamente é desencadeada uma cascata de resposta imunológica de caráter muito agressivo podendo provocar imunopatologias mediada pela liberação exacerbada de citocinas (Parrot et al., 2020). Uma vez liberadas as citocinas promovem a quimiotaxia (movimentação) dos leucócitos, enquanto a resposta antiviral mediada pelos interferons estimula a resposta imunológica adaptativa dos linfócitos T e B (Abbas et al. 2014). Contudo, alguns pacientes podem sofrer uma piora no quadro clínico pela imunopatologia provocada pelo vírus, além disso, há cofatores relacionados aos casos agudos como a idade, comorbidades pré-existentes e aos pacientes hospitalizados (Bost et al., 2021).

A infecção pela SARS-CoV-2 além de comprometer as células infectadas pela agressividade, ainda desencadeia uma resposta imunológica mal direcionada (Parrot et al., 2020). Todos estes fatores estão ligados a ação da interleucina – 6 (IL-6) e também ao fator de necrose tumoral (TNF), capazes de provocarem uma tempestade de citocinas e alterarem o quadro clínico do paciente, isto é, estão relacionados diretamente aos casos graves de COVID-19 (Maucorant et al., 2020 e Agerer et al., 2021). Com base nas análises de reação imunológica de diversos pacientes, os cientistas puderam identificar que houve um aumento significativo no TNF-I e IL-6 (Lee et al., 2020 e Maucourant et al., 2020) que

consequentemente provocou um acúmulo de monócitos-macrófagos e uma liberação massiva de citocinas pró-inflamatórias, fator causador da pneumonia aguda (Lee et al., 2020).

Neste sentido, é importante salientar que o TNF tipo I também pode prejudicar a resposta dos linfócitos T, promovendo aumento de secreção nos pulmões do paciente devido ao aumento de citocinas na corrente sanguínea, resultando em um vazamento vascular (Bost et al., 2021). Além do elevado nível de TNF-I e IL-6, também houve um aumento significativo na expressão de moléculas citotóxicas nos casos agudos de SARS-CoV-2, como as perforinas pelas células Natural Killers (NK), granzima B e INF- γ – interferon gama (Agerer et al., 2021). A liberação de citocinas inflamatórias causadas por SARS-CoV-2, tais como interferons (IFNs), podem aumentar a expressão de ACE2 potencializando a infecção (Zhuang et al., 2020). Outras análises também puderam identificar um aumento na presença da IL-8, IL-10 e ligantes de quimiocinas, contribuindo também como cofatores na piora do quadro de saúde (Bost et al., 2021).

As respostas desencadeadas pelo sistema imunológico podem gerar lesões no tecido afetado e/ou nos tecidos subjacentes, provocando danos sistêmicos (Cao, 2020). Adicionalmente, a infecção pode provocar redução expressiva na quantidade de células imunológicas; TCD4+, TCD8+, Linfócitos B e NK, levando o paciente a uma severa linfopenia. Nos casos de SARS-CoV-2, as

células T exibem a redução mais drástica, caindo para quase a metade da concentração de referência (Qin et al. 2020).

Os pacientes que se recuperam da COVID-19 obtiveram uma resposta imediata de interferons da resposta imune adaptativa, diferentemente dos pacientes que não resistiram pois não exibiram resposta ou produziram níveis de anticorpos insuficientes para reconhecimento das glicoproteínas S (Qin et al. 2020 e De Wit et al. 2016). A duração da imunidade mediada por anticorpo foi investigada em indivíduos que adquiriram COVID-19 e revelou que os níveis de IgG começam a decrescer em pacientes recuperados da SARS-CoV-2 dentro de 2 a 3 meses após a infecção. Deste modo, o trabalho reforçou a importância da manutenção das medidas de saúde pública para a contenção da doença incluindo distanciamento social, higiene, isolamento de grupos de alto risco e mais testes generalizados da população (Long et al. 2020).

A susceptibilidade das pessoas à COVID-19 também tem sido relacionada ao grupo sanguíneo ABO. Um estudo genético, mais recente que os outros prévios, não genéticos, confirmou a evidência de que pessoas com o tipo sanguíneo O têm um risco menor de adquirir COVID-19 do que os outros grupos, A, B ou AB, sendo o do tipo A o que apresentou maior risco de desenvolver a doença (Ellinghaus et al. 2020; Zhao et al. 2020 e Zietz; Tatonetti, 2020).

Diagnóstico da COVID-19 e o desenvolvimento de drogas e vacinas

Atualmente o diagnóstico laboratorial do novo coronavírus é realizado pela reação em tempo real da polimerase em cadeia (qPCR), que consiste na detecção e quantificação de fragmentos do material genético do vírus em uma amostra biológica (Corman et al. 2020). A sensibilidade de diferentes amostras pode variar; aquelas obtidas a partir do lavado bronco alveolar mostraram valores de sensibilidade maior, em torno de 93% contra 72% de amostras de escarro, 63% da região nasal, 29% das fezes e 1% do sangue (Wang, W. et al. 2020). Dados de outro trabalho mostraram que a carga viral de pacientes nos quais foram realizadas múltiplas coletas de amostras de oro e nasofaringe oscila ao longo do tempo (Zou et al. 2020).

Também é possível realizar o diagnóstico por meio de testes rápidos, a partir da detecção de anticorpos contra o novo coronavírus (Guo et al. 2020). Amostras provenientes do sangue, soro ou plasma podem ser utilizadas e os resultados são obtidos entre 10 e 30 minutos (Wang, H. et al. 2020). Por imunocromatografia, que é a geração de cor a partir de uma reação química entre antígeno (substância estranha ao organismo) e anticorpo (elemento de defesa do organismo), é possível detectar se o hospedeiro já esteve em contato com o patógeno (Wang, Q. et al. 2020).

Os testes rápidos podem utilizar os anticorpos IgA, IgM e IgG, ou, em alguns casos, uma determinada combinação entre eles (Deeks et al., 2020). Há uma relação da eficiência e sensibilidade de detecção dos anticorpos com fatores como a gravidade da

doença, o período da infecção e tipo de procedimento característico do teste (Peluso et al., 2021). Em testes que empregam a combinação IgG/IgM, por exemplo, verifica-se baixa sensibilidade na primeira semana após detecção dos primeiros sintomas; aumentando na segunda semana e superando 90% a partir da terceira semana (Deeks et al., 2020).

Muito embora a baixa sensibilidade dos testes sorológicos no estágio inicial da infecção ainda represente uma limitação relevante, é plausível concluir que quando realizados a partir do décimo quinto dia após o início dos sintomas, logra elevada confiabilidade no resultado (Lawandi e Danner, 2020), desempenhando assim, papel complementar às demais técnicas de diagnóstico da COVID-19 (Xiang et al., 2020). Não obstante, é importante enfatizar que, independentemente do nível de sensibilidade, falsos negativos e falsos positivos coexistirão, geralmente em proporções aproximadas (Kumleben et al., 2020).

A busca pelo desenvolvimento de drogas efetivas para o novo coronavírus se tornou um dos objetivos principais dos cientistas ao redor do mundo envolvendo empresas públicas e privadas (Lu, 2020). Diversos medicamentos antivirais estão sendo testados, incluindo fármacos utilizados contra outros vírus, como o HIV, Malária e Ebola (Kupferschmidt; Cohen, 2020).

Um dos medicamentos em teste é o Remdesivir, um pró-fármaco desenvolvido nos

Estados Unidos para tratamento do vírus Ebola. Os testes com o coronavírus demonstraram que o principal alvo da droga é a proteína de replicase viral RdRp; a sua inibição proporcionaria interrupção da replicação do vírus evitando a síntese de RNA complementar de carga negativa (Gao, Y. et al. 2020 e Liu et al. 2020).

Além do Remdesivir, medicamentos como a Hidroxicloroquina e a Cloroquina chamaram a atenção como uma potencial droga para o tratamento da COVID-19. Em contrapartida, testes realizados em pacientes chineses que ainda não apresentavam sintomas de fase aguda, variando de leves a moderados, não apresentaram grande eficácia do fármaco no combate do vírus (Yazdany; Kim, 2020). Apesar da cloroquina e a hidroxicloroquina ainda estarem na lista de potenciais medicamentos ao combate da COVID-19, o antimalárico apresenta problemas pelo seu nível de toxicidade. Os compostos de cloroquina possuem um alto nível citotóxico que gera complicações cardiovasculares (McCreary; Pogue, 2020). Além disso, podem causar, com maior frequência: pruridos, náuseas, dores de cabeça e arritmias; e menor frequência: hipoglicemia, efeitos neuropsiquiátricos, reações idiossincráticas (não imunológicas contra uma substância) e interações medicamentosas (Juurlink, 2020). De fato, em testes com células pulmonares humanas, a cloroquina não bloqueou a infecção por SARS-CoV-2 (Hoffmann et al., 2020). O uso da hidroxocloroquina, associado a padrões

de tratamento da doença causada pelo SARS-CoV-2, não revelou diferenças na taxa de eliminação viral entre os grupos estudados (Tang et al., 2020). Outro estudo demonstrou que a hidroxocloroquina, com ou sem associação com azitromicina, não reduziu o risco de ventilação mecânica, ou seja, benefícios comprovados, de pacientes hospitalizados com COVID-19 (Magagnoli et al., 2020).

Além dos medicamentos antirretrovirais, a heparina (anticoagulante) também foi testada e mostrou resultado significativo na eliminação do SARS-CoV-2. A adição da heparina com células Vero mostrou uma redução de 70% da infecção viral por intermédio da sua interação com a subunidade S1 da glicoproteína homotrimérica *Spike*, diretamente na região RBD, ocasionando uma alteração conformacional que impede a ligação da proteína ao receptor ACE-2 (Mycroft-West et al. 2020).

Paralelamente ao teste de fármacos está o desenvolvimento das vacinas. Empresas como a Pfizer-BioNTech, Sinovac, Moderna e a AstraZeneca foram as mais adiantadas no desenvolvimento vacinas contra a COVID-19, e muita embora utilizem abordagens diferentes, todas elas acabaram elegendo como alvo o mesmo antígeno, a glicoproteína *spike* (Sharma et al., 2020).

A vacina BNT162b2, desenvolvida pela Pfizer em parceria com a BioNTech, é constituída por nanopartículas de RNA mensageiro que codifica a glicoproteína *spike*

(Sharma et al., 2020 e Walsh et al., 2020) e demonstrou 95% de eficiência contra a SARS-CoV-2 em pessoas acima de 16 anos (Polack et al., 2020). Além disso, recentemente novos ensaios com a BNT162b2 demonstraram que ela fornece proteção contra as novas linhagens da SARS-CoV-2 (Xie et al., 2021), a B.1.1.7 descoberta no Reino Unido (Volz et al., 2021) e a B.1.325 descoberta na África do Sul (Tegally et al., 2020).

A CoronaVac fabricada pela farmacêutica Sinovac em parceria com o Instituto Butantan, utiliza partículas virais de SARS-CoV-2 inativadas na sua formulação (Sharma et al., 2020). Os testes confirmaram sua segurança, pois não detectaram efeitos colaterais nos ensaios com animais, sugerindo sua capacidade protetiva contra a COVID-19 (Gao, Q. et al., 2020). Recentemente, novos testes demonstraram a eficiência e segurança da CoronaVac em adultos de 60 anos ou mais (Wu et al., 2021). Recentemente, o Butantan informou que a CoronaVac é eficaz contra as novas linhagens do coronavírus, incluindo a linhagem B.1.1.28 (P.1), descoberta em Manaus (dados ainda não publicados).

Fabricada pela AstraZeneca, em parceria com a Universidade de Oxford e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a AZD1222 é uma vacina que utiliza um vetor viral incapaz de se replicar (Sharma et al., 2020). Segundo orientações da OMS, publicada em 10 de fevereiro de 2021, a eficiência da AZD1222 é de 63,09% contra SARS-CoV-2,

recomendando o uso da vacina em caráter emergencial (WHO, 2021).

Assim como a Pfizer, a empresa Americana Moderna desenvolveu a mRNA-1273 utilizando nanopartículas de RNA mensageiro em sua formulação (Sharma et al., 2020). Os testes revelaram que a mRNA-1273 é segura e apresenta eficiência de 94,1% contra a COVID-19, mesmo nos casos mais severos da doença (Baden et al., 2020).

Por fim, embora a vacinação emergencial da população esteja ocorrendo em vários países, estudos referentes e aos efeitos colaterais provocados pelas vacinas ainda podem levar cerca de três anos para serem concluídos (Cao, 2020, Noor, 2021 e Wu et al., 2021).

3. CONCLUSÃO

Em resposta ao surto do novo coronavírus, SARS-CoV-2, instantaneamente foram iniciados diversos estudos no mundo todo sobre este e outros vírus, pertencente à mesma família e gênero. Observou-se a clarividente contribuição de trabalhos científicos na disseminação de um massivo volume de conhecimento, abrangendo as mais diferentes vertentes, incluindo aquelas que envolvem os mecanismos moleculares que levam a infecção pelo novo coronavírus. Neste contexto, nosso trabalho surge com a perspectiva de compilar de forma sucinta e objetiva os principais aspectos relacionados à COVID-19, desde seu histórico até os achados

mais recentes que tangem sua morfologia, genética, mecanismos de replicação, resposta do hospedeiro, diagnóstico e desenvolvimento de drogas e vacinas. Assim, espera-se que esta revisão cumpra o papel de trazer as principais informações técnico-científicas sobre a nova espécie SARS-CoV-2, e possa auxiliar o leitor na compreensão dos aspectos gerais que envolvem o vírus e a doença.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Básica**. 4^o ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

ANDERSEN, K. G.; RAMBAUT, A.; LIPKIN, W. I.; HOLMES, E. C.; GARRY, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nat Med**. v. 26, n. 4, p. 450–452, 2020.

BASSI, D. E.; ZHANG, J.; RENNER, C.; KLEIN-SZANTO, A. J. Targeting Proprotein Convertases in Furin-Rich Lung Cancer Cells Results in Decreased In vitro and In vivo Growth. **Mol Carcinog**. v. 56, n. 3, p. 1182–1188, 2017.

BELOUZARD, S.; CHU, V. C.; WHITTAKER, G. R. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 106, n. 14, p. 5871–5876, 2009.

BROOKS, G. F.; CARROLL, K. C.; BUTEL, J. S.; MORSE, S. A.; MIETZNER, T. A. **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick & Adelberg**. 26^o ed. AMGH Editora, 2014.

CAO, X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. **Nat Rev Immunol**. v. 20, n. 5, p. 269–270, 2020. Springer US.

CHAN, J. F.; KOK, K. Correction to: Genomic

characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan (*Emerging Microbes & Infections*, (2020), 9, 1, (221-236), 10.1080/22221751.2020.1719902). **Emerg Microbes and Infect**, v. 9, n. 1, p. 221–236, 2020.

CHINAZZI, M.; DAVIS, J. T.; AJELLI, M.; et al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. **Science**, v. 368, n. 6489, p. 395–400, 2020.

CORMAN, V. M.; LANDT, O.; KAISER, M.; et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Euro Surveill**. v. 25, n. 3, p. 1–8, 2020.

COSTA, L. J. DA. Estratégias de replicação dos vírus. In: N. S. de O. Santos; M. T. V. Romanos; M. D. Wigg (Orgs.); **Virologia Humana**. 3º ed, 2015. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Disponível em: <<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>>. Acesso em: 18/7/2020.

ELLINGHAUS, D.; DEGENHARDT, F.; BUJANDA, L.; et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. **N Engl J Med**. p. 1–13, 2020.

FANG, LI. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. **Annu Rev Virol**. v. 3, n. 1, p. 237–261, 2017.

FEHR, A. R.; PERLMAN, S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. **Methods Mol Biol**. v. 1282, p. 1–23, 2015.

FRIEMAN, M.; BARIC, R. Mechanisms of Severe Acute Respiratory Syndrome Pathogenesis and Innate Immunomodulation. **Microbiol Mol Biol Rev**. v. 72, n. 4, p. 672–685, 2008.

GAO, Q.; BAO, L.; MAO, H.; et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. **Science**, v. 81, n. July, p. eabc1932, 2020.

GAO, Y.; YAN, L.; HUANG, Y.; et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. **Science**, v. 368, n. 6492, p. 779–782, 2020.

GAO, Z.; XU, Y.; SUN, C.; et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. **J Microbiol Immunol Infect**. January, 2020.

GORBALENYA, A. E.; BAKER, S. C.; BARIC, R. S.; et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nat Microbiol**. v. 5, n. 4, p. 536–544, 2020.

GUO, L.; REN, L.; YANG, S.; et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). **Clin Infect Dis**. v. 71, n. 15, p. 778–785, 2020.

HAMED, M. A. An overview on COVID-19: reality and expectation. **Bull Natl Res Cent**. v. 44, n. 1, p. 1–10, 2020.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; PÖHLMANN, S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. **Mol Cell**. v. 78, n. 4, p. 779- 784.e5, 2020.

KIRCHDOERFER, R. N.; WANG, N.; PALLESEN, J.; et al. Stabilized coronavirus spikes are resistant to conformational changes induced by receptor recognition or proteolysis. **Sci Rep**. v. 8, n. 1, p. 1–11, 2018. Springer US.

KLAUSEGGER, A.; STROBL, B.; REGL, G.; et al. Identification of a Coronavirus Hemagglutinin-Esterase with a Substrate Specificity Different from Those of Influenza C Virus and Bovine Coronavirus. **J Virol**. v. 73, n. 5, p. 3737–3743, 1999.

KUPFERSCHMIDT, K.; COHEN, J. Race to

find COVID-19 treatments accelerates. **Science**, v. 367, n. 6485, p. 1412–1413, 2020.

LAU, S. K. P.; LEE, P.; TSANG, A. K. L.; et al. Molecular Epidemiology of Human Coronavirus OC43 Reveals Evolution of Different Genotypes over Time and Recent Emergence of a Novel Genotype due to Natural Recombination. **J Virol**. v. 85, n. 21, p. 11325–11337, 2011.

LAYNE, S. P.; HYMAN, J. M.; MORENS, D. M.; TAUBENBERGER, J. K. New coronavirus outbreak: Framing questions for pandemic prevention. **Sci Transl Med**. v. 12, n. 534, p. 1–2, 2020.

LI, R.; PEI, S.; CHEN, B.; et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). **Science**, v. 368, n. 6490, p. 489–493, 2020.

LI, W.; MOORE, M. J.; VASILIEVA, N.; et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**, v. 426, p. 450–454, 2003.

LI, X.; GENG, M.; PENG, Y.; MENG, L.; LU, S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **J Pharm Anal**. v. 10, n. 2, p. 102–108, 2020. Elsevier Ltd.

LIN, L.; LU, L.; CAO, W.; LI, T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. **Emerg Microbes Infect**. v. 9, n. 1, p. 727–732, 2020.

LIU, J.; CAO, R.; XU, M.; et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell Discov**. v. 6, n. 1, p. 6–9, 2020. Springer US.

LONG, Q. X.; TANG, X. J.; SHI, Q. L.; et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. **Nat Med**. 2020.

LU, R.; ZHAO, X.; LI, J.; et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020. Elsevier Ltd.

LU, S. Timely development of vaccines against SARS-CoV-2. **Emerg Microbes Infect**. v. 9, p. 542 – 544, 2020.

LURIE, N.; SAVILLE, M.; HATCHETT, R.; HALTON, J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. **N Engl J Med**. v. 382, p. 1969–1973, 2020.

MARRA, M. A.; JONES, S. J. M.; ASTELL, C. R.; et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. **Science**, v. 300, n. 5624, p. 1399–1404, 2003.

MASTERS, P. S. The molecular biology of coronaviruses. **Adv Virus Res**. v. 66, p. 193–292, 2006.

MCCREARY, E. K.; POGUE, J. M. Coronavirus disease 2019 treatment: A review of early and emerging options. **Open Forum Infect Dis**. v. 7, n. 4, p. 1–11, 2020.

MYCROFT-WEST, C.; SU, D.; PAGANI, I.; et al. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparin. **bioRxiv**, p. 2020.04.28.066761, 2020.

NEUMAN, B. W.; KISS, G.; KUNDING, A. H.; et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. **J Struct Biol**. v. 174, n. 1, p. 11–22, 2011.

OU, X.; LIU, Y.; LEI, X.; et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nat Commun**. v. 11, n. 1, p. 1–12, 2020. Springer US.

PARK, J. E.; LI, K.; BARLAN, A.; et al. Proteolytic processing of middle east

respiratory syndrome coronavirus spikes expands virus tropism. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 113, n. 43, p. 12262–12267, 2016.

PEIRIS, J. S. M.; GUAN, Y.; YUEN, K. Y. Severe acute respiratory syndrome. **Nat Med**. v. 10, n. 12S, p. S88–S97, 2004.

QIN, C.; ZHOU, L.; HU, Z.; et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Clin Infect Dis**. v. 2019, p. 4–10, 2020.

RÁCZ, M. L. Replicação viral. In: L. R. Trabulsi; F. Alterthum; O. F. Gompertz; M.L RÁCZ (Orgs.); **Microbiologia**. 6º ed, p.631, 2015. São Paulo: Atheneu.

SCHOEMAN, D.; FIELDING, B. C. Coronavirus envelope protein: Current knowledge. **Virol J**. v. 16, n. 1, p. 1–22, 2019.

SILVA JÚNIOR, W. S.; SOUZA, M. DAS G. C.; KRAEMER-AGUIAR, L. G. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), adipose inflammation, and insulin resistance: is it time to look to the hepatocyte? **Hepatobiliary Surg Nutr**. v. 7, n. 6, p. 499–500, 2018.

SONG, Z.; XU, Y.; BAO, L.; et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. **Viruses**, v. 11, n. 1, 2019.

TIAN, H.; LIU, Y.; LI, Y.; et al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. **Science**, v. 368, n. 6491, p. 638–642, 2020.

TIAN, X.; LI, C.; HUANG, A.; et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. **Emerg Microbes Infect**. v. 9, n. 1, p. 382–385, 2020.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10º ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

WAN, Y.; SHANG, J.; GRAHAM, R.; BARIC,

R. S.; LI, F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. **J Virol**. v. 94, n. 7, p. 1–9, 2020.

WANG, H.; LI, X.; LI, T.; et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. p. 1–17, 2020. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*.

WANG, H.; YANG, P.; LIU, K.; et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. **Cell Res**. v. 18, n. 2, p. 290–301, 2008.

WANG, Q.; WANG, Q.; WANG, Q.; et al. A method to prevent SARS-CoV-2 IgM false positives in gold immunochromatography and enzyme-linked immunosorbent assays. **J Clin Microbiol**. v. 58, n. 6, p. 1–7, 2020.

WANG, W.; XU, Y.; GAO, R.; et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **JAMA**, v. 323, n. 18, p. 1843–1844, 2020.

WENTWORTH, D. E.; HOLMES, K. V. Molecular Determinants of Species Specificity in the Coronavirus Receptor Aminopeptidase N (CD13): Influence of N-Linked Glycosylation. **J Virol**. v. 75, n. 20, p. 9741–9752, 2001.

WILDE, A. H. DE; SNIJDER, E. J.; KIKKERT, M.; HEMERT, M. J. VAN. Host Factors in Coronavirus Replication. **Curr Top Microbiol Immunol**. v. 419, p. 1–42, 2018.

DE WIT, E.; VAN DOREMALEN, N.; FALZARANO, D.; MUNSTER, V. J. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. **Nat Rev Microbiol**. v. 14, n. 8, p. 523–534, 2016. Nature Publishing Group.

YAN, R.; ZHANG, Y.; LI, Y.; et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science** (New York, N.Y.), v. 367, n. 6485, p. 1444–1448, 2020.

YANG, P.; WANG, X. COVID-19: a new

challenge for human beings. **Cell Mol Immunol.** v. 17, n. 5, p. 555–557, 2020. Springer US.

YAZDANY, J.; KIM, A. H. J. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. **Ann Intern Med.** v. 172, n. 11, p. 754–755, 2020.

YOSHIMOTO, F. K. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. **Protein J.** v. 39, n. 3, p. 198–216, 2020. Springer US.

YUAN, M.; WU, N. C.; ZHU, X.; et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. **Science,** v. 368, n. 6491, p. 630–633, 2020.

ZHAO, J.; YANG, Y.; HUANG, H.-P.; et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. **medRxiv,** p. 2020.03.11.20031096, 2020.

ZHOU, P.; YANG, X. LOU; WANG, X. G.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature,** v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020. Springer US.

ZIETZ, M.; TATONETTI, N. P. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. **medRxiv,** p. 2020.04.08.20058073, 2020.

ZOU, L.; RUAN, F.; HUANG, M.; et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. **N Engl J Med.** v. 382, n. 12, p. 1177–1179, 2020.