

COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Alania Frank Mendonça¹, Ana Carla Silva Jansen¹, Francisca de Brito Souza Araújo¹, Larissa Rodrigues de Sousa¹, Thais da Conceição Silva¹, Eldevan da Silva Barbosa¹, Ana Gabrielly de Melo Matos¹, Eleilde Almeida Araújo², Sâmia Amélia Mendes Silva³, Wemerson Matheus Matos Silva³ e Jaqueline Diniz Pinho⁴

1. Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Maranhão- UEMA/ Centro de Estudos Superiores de Zé Doca- MA, Zé Doca, Maranhão, Brasil;
2. Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão, Brasil;
3. Faculdade Supremo Redentor-FACSUR, Pinheiro, Maranhão, Brasil.
4. Universidade Estadual do Maranhão- UEMA/ Centro de Estudos Superiores de Zé Doca- MA, Zé Doca, Maranhão, Brasil.

RESUMO

Em dezembro de 2019, foi constatado a circulação de um novo vírus na região de Wuhan, na China, inicialmente foi denominado de 2019-nCoV, mas após uma série de estudos, este veio a ser batizado como SARS-CoV-2 ou COVID-19. Em um curto período de tempo, vários países identificaram pessoas infectadas com a COVID-19, fazendo com que no dia 11 de março a Organização Mundial de Saúde-OMS decretasse o atual estado de contaminação como uma pandemia. Conforme a estrutura do vírus ele é classificado como um β coronavírus, o qual tem 94,6% de similaridade genética com o SARS-CoV. Os principais sintomas iniciais causados pelo novo coronavírus lembram um quadro gripal comum, podendo se manifestar de forma branda ou grave, indivíduos que apresentam a doença de forma grave podem vir a óbito caso não tratem a tempo a doença, ainda não há um medicamento que possa debelar a infecção causada pelo novo coronavírus, mas, algumas medidas podem ser tomadas com base no quadro clínico do paciente. Para se proteger do vírus é recomendado uso de máscaras, lavagem das mãos, etiqueta respiratória, o distanciamento social, o arejamento e a exposição solar de ambientes, restrição ou proibição ao funcionamento de locais onde há aglomeração de pessoas. Esta é uma revisão que integra as principais informações quanto à pandemia do COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, Pandemia e Vírus.

ABSTRACT

In december 2019, a new virus was found to circulate in the Wuhan region of China, initially called 2019-nCoV, but after a series of studies, it came to be named SARS-CoV-2 or COVID-19. In a short period of time, several countries identified people infected with COVID-19, causing on March 11 the World Health Organization-WHO to declare the current state of

contamination as a pandemic. According to the structure of the virus it is classified as a β coronavirus, which has 94.6% genetic similarity with SARS-CoV. The main initial symptoms caused by the new coronavirus resemble a common flu condition, which can manifest itself in a mild or severe form, individuals who have the disease in a severe form may die if they do not treat the disease in time, there is still no drug that can eradicate the infection caused by the new coronavirus, but some measures can be taken based on the patient's clinical condition. To protect yourself from the virus, the use of masks, hand washing, respiratory etiquette, social distancing, ventilation and exposure to the sun of environments, restriction or prohibition of the operation of places where there is agglomeration of people, are recommended. This is a review that integrates key information regarding the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, Pandemic and Virus.

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi constatado a circulação de um novo vírus na região de Wuhan, na China. Inicialmente os conhecimentos sobre este vírus eram escassos o que acabou mobilizando vários cientistas. Provisoriamente o vírus foi denominado de 2019-nCoV, mas após uma série de estudos, este veio a ser batizado como SARS-CoV-2 (novo coronavírus), e a patologia causada por ele, COVID-19 (PHERLAN, 2020).

As primeiras notificações foram decorrentes de pacientes com histórias ligadas ao mercado atacadista de frutos do mar, localizado em Wuhan, onde também era comercializado animais silvestres, os quais eram vendidos vivos ou abatidos no próprio local. Os pacientes acometidos relataram o consumo de alguns animais comercializados nesse mercado (MALIK, 2020). O novo coronavírus já foi observado em morcegos e pangolins (LAM et al., 2020). Vale salientar que pangolins são vendidos ilegalmente na China, devido ao uso de sua carne e escamas na tradicional medicina chinesa. Contudo, há relatos de pacientes oriundos desse surto inicial que não haviam frequentado o local, mas foram infectados (MALIK, 2020).

O primeiro caso oficial de COVID-19 foi de um paciente, idoso de 61 anos, hospitalizado no dia 12 de dezembro de 2019 em Wuhan, China. Este acabou indo a óbito no dia 09 de janeiro de 2020. Posteriormente, a sua esposa também apresentou sintomas de síndrome gripal, no entanto ela não tinha frequentado o mercado nos últimos dias, o que acabou comprovando a hipótese de que o vírus era transmitido de pessoa para pessoa (SINGHAL, 2020).

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu um alerta sobre a periculosidade do vírus, uma vez que na China estavam surgindo novos casos.

Em 21 de janeiro tivemos o primeiro caso confirmado na América do Norte (BARON et al., 2020). O primeiro caso confirmado de COVID-19 no Brasil ocorreu em 26 de fevereiro de 2020, em São Paulo. Tratava-se de um homem de 61 anos, residente da capital paulista, que havia feito uma viagem para a Itália entre os dias 9 e 21 de fevereiro. A primeira morte ocasionada pelo novo Coronavírus no Brasil aconteceu em 12 de março, sendo uma mulher com 57 anos da cidade de São Paulo (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020).

Em um curto período de tempo, vários países identificaram pessoas infectadas com o patógeno da COVID-19, fazendo com que no dia 11 de março a OMS decrete o atual estado de contaminação como uma pandemia. Desde então, os casos aumentaram sobremodo no Brasil, atingindo a infeliz marca de mais 400 mil mortes, dados estes que desafiam em especial os profissionais de saúde os cientistas para uma corrida, em busca de medidas profiláticas que levem a erradicação da circulação do vírus.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ESTRUTURA DO VÍRUS

Dentre os 4 subgrupos principais de coronavírus (α , β , γ e δ), o SARS-COV-2 é um β coronavírus, o qual tem 94,6% de similaridade genética com o SARS-CoV, sendo este o agente etiológico responsável por uma epidemia no ano de 2002 (ZHOU et al., 2020).

Em relação às características da partícula do viral do coronavírus, esta é tipicamente redonda ou multiforme, medindo 120–160 nm de diâmetro e inclui uma projeção em forma de pétala que consiste em uma proteína Spike (S) tripla, que é uma característica comum dos coronavírus. A proteína S medeia a fixação do vírus e a fusão da membrana durante a infecção (SHEREEN, 2020). Além da proteína S característica, os genomas do coronavírus geralmente codificam três proteínas estruturais adicionais, incluindo a proteína da membrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína do nucleocapsídeo (N), conforme demonstrado na figura 1 abaixo.

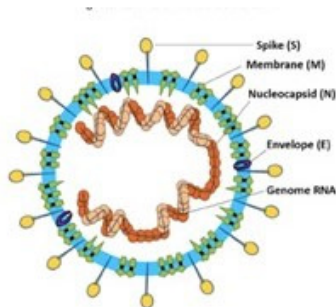


Figura 1. Estrutura do novo coronavírus.
Fonte: Li et al., 2020

De igual modo, ao processo de ligação da proteína S do SARS-COV ao receptor de superfície celular, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), assim acontece o SARS-COV-2, onde inicia a entrada viral nos pneumócitos tipo II no pulmão humano, (GALLAGHER E BUCHMEIER, 2001). A ACE-2 é expressa não apenas nas células epiteliais alveolares do tipo I e II nos pulmões e no trato respiratório superior, mas também em vários outros locais, como coração, endotélio, epitélio tubular renal, epitélio intestinal e pâncreas. A glicoproteína S na superfície do SARS CoV-2 liga-se à ACE-2 e causa uma alteração conformacional na glicoproteína S. No entanto, ainda não está claro se ACE2 é o único receptor para infecção por SARS-CoV-2 porque CD209L (uma glicoproteína da lectina do tipo C também chamada de L-SIGN) foi identificado como um possível receptor secundário para SARS-CoV em cultura de células de ovário de hamster.

2.2. PRINCIPAIS SINTOMAS

Diferenciar COVID-19 de outros vírus respiratórios circulantes é extremamente importante para estudos epidemiológicos e manejo clínico. Os sintomas iniciais da doença lembram um quadro gripal comum, podendo se manifestar de forma branda ou grave. Dentre aqueles que são infectados, mas que não apresentam sintomas, são assintomáticos, entretanto estes indivíduos participam da cadeia de transmissão da doença. Aqueles que desencadeiam para as formas graves, apresentam principalmente pneumonia grave, edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência múltipla de órgãos ou resultar no óbito (UMAKANTHAN et al., 2020).

O principal grupo de risco são idosos e/ou indivíduos com comorbidades, com deficiência do sistema imunológico e associação a fatores genéticos. As comorbidades que

podem representar fatores de risco, são principalmente diabetes, hipertensão, asma e doenças cardiovasculares (MUNIYAPPA; GUBBI, 2020).

2.3. TRATAMENTOS PROPOSTOS

Atualmente ainda não há um medicamento que possa debelar a infecção causada pelo novo coronavírus. Mas, algumas medidas podem ser tomadas com base no quadro clínico do paciente. Para aqueles pacientes confirmados para COVID-19, em casos de sintomas brandos, o tratamento é direcionado para o alívio dos sinais e sintomas, com medidas que incluem: Uso de analgésicos e/ou antitérmicos, para combater os sintomas de dor e febre, Repouso absoluto, além de isolamento do paciente. Os pacientes que apresentam desconforto respiratório são recomendados a terapia com oxigênio, quando a resposta do acometido não é satisfatória, outras condutas como ventilação mecânica podem ser realizadas (ATZRODT et al., 2020; TU et al., 2021).

Em relação aos medicamentos presentes na literatura propostos aos pacientes com a COVID-19 são corticoides, agentes antivirais (favipiravir, lopinavir/ritonavir, remdesivir e interferon alfa ou beta), drogas imunomoduladoras (cloroquina e hidroxicloroquina), soroterapia, anticoagulantes, inibidores da inflamação (tocilizumabe, anakinra, acalabrutinibe, sarilumab) e a oxigenação extracorpórea. (ATZRODT et al., 2020; JIN et al., 2020).

Quanto ao uso de drogas imunomoduladoras: cloroquina e hidroxicloroquina, vários países começaram a utilizar a hidroxicloroquina e a cloroquina como fonte terapêutica no tratamento da COVID-19, baseando-se em pesquisas *in vitro* onde existiria uma possível inibição da infecção da replicação viral do SARS-Cov-2. Em combinação com sua função anti-inflamatória, previu-se que o medicamento em questão possuía um potencial para combater a doença. Porém, um estudo publicado na revista *Annals of Internal Medicine*, evidenciou que o uso da hidroxicloroquina em humanos não proporciona melhora dos sintomas da COVID-19 em pacientes em estado leve, reforçando estes dados, um outro trabalho evidenciou que a medicação em questão também não trouxe benefícios para pacientes hospitalizados (ARSHARED et al., 2020).

No Brasil, a cloroquina a hidroxicloroquina foi bastante usada no tratamento de pacientes graves e críticos de COVID-19. Mas, as evidências sobre o uso da cloroquina por pacientes em tratamento para a COVID-19 são limitadas, alguns ensaios clínicos analisados apresentaram resultados de cura e/ou remissão dos sintomas e/ou redução da carga viral

dos pacientes, no entanto apresentaram muitas restrições, principalmente quanto a dosagem e efeitos colaterais. Diante disso, faz-se necessário o desenvolvimento de ensaios clínicos, envolvendo um número maior de pacientes, para que seja possível analisar a efetividade no combate ao coronavírus, bem como a segurança do uso dessa droga (DE et al., 2021; MIZUSAKI et al., 2020).

Em relação ao antiviral, remdesivir, é um análogo da adenosina, que se incorpora nas cadeias que possui a capacidade de se incorporar nas cadeias virais de RNA, e conseqüentemente, impedindo o término de sua cópia. Atualmente esse fármaco está sendo testado nos Estados Unidos de forma experimental para o tratamento da COVID-19, uma vez que demonstrou eficácia na inibição de SARS-CoV-2, MERS-CoV e SARS-CoV em estudos in vitro e em animais, tendo sido autorizado pela Food and Drug Administration para pacientes hospitalizados em estado grave pela doença (DE et al., 2021). Posto em prática como terapia em humanos contra o covid-19, o medicamento reduziu o tempo de recuperação em média cinco dias durante os testes clínicos de pacientes hospitalizados por causa da COVID-19. Segundo Wang e seus colaboradores (2020), mesmo com bases nos estudos clínicos que foram realizados com pacientes que se encontravam com quadro de COVID-19, não é possível afirmar que a melhoria existente encontrada nesses pacientes está relacionada ou uso do remdesivir.

Além dos descritos, o uso de antibióticos também foi muito prescrito para os pacientes, em especial a azitromicina. Inicialmente a azitromicina foi uma das terapias ambulatoriais mais prescrita no tratamento da COVID-19, pois alguns estudos demonstravam que a azitromicina possui a capacidade de reduzir a carga viral nos pacientes e combater a reação inflamatória induzida pelo vírus (DE et al., 2021). Porém, um estudo brasileiro publicado na revista *The Lancet* apontou que a azitromicina não possui eficácia na redução da mortalidade de pacientes em estado graves (FURTADO et al., 2020).

Algumas pesquisas observaram a presença de alteração no sistema de coagulação em quadros graves de infecção por SARS-CoV-2. A partir desses dados, pesquisadores em conjunto, fizeram a realização de testes com heparina in vitro, com isso foi descoberto que a mesma poderia ser um dos medicamentos que auxiliariam o tratamento da COVID-19, chegando a reduzir 70% da entrada do vírus nas células sadias do organismo (MYCROFT-WEST et al., 2020).

É importante salientar que as evidências para a profilaxia farmacológica no contexto da COVID-19 ainda são limitadas, não havendo ainda, portanto, uma medicação que de fato possa atuar de forma profilática contra a COVID-19.

2.4. MEDIDAS PROFILÁTICAS

A transmissão do SARs-COV-2 pode ocorrer através de aerossóis, contato com pessoas infectadas e gotículas, sendo as duas últimas consideradas as principais formas de transmissão. O contato direto, indireto ou próximo com uma pessoa infectada, e as gotículas liberadas pelo enfermo através da tosse, espirro ou fala podem entrar em contato com as mucosas, boca, nariz e, possivelmente, pelos olhos de uma pessoa contactante suscetível (IZDA et al., 2021).

Devido a isto, as principais medidas profiláticas incluem a lavagem das mãos, a etiqueta respiratória, o distanciamento social, o arejamento e a exposição solar de ambientes, a limpeza de objetos e superfícies, e a restrição ou proibição ao funcionamento de escolas, universidades, locais de convívio comunitário, transporte público, além de outros locais onde há aglomeração de pessoas (GARCIA; DUARTE, 2020).

Outra medida eficaz na contenção do coronavírus é o uso da máscara facial, pois é notório que a utilização das máscaras são barreiras físicas e eficazes em conter a transmissão em curta distância por contato direto ou indireto e dispersão de gotículas. Pesquisas apontam que a utilização adequada das máscaras faciais, impedem significativamente a dispersão das partículas expelidas por meio da tosse ou espirro, impedindo a transmissão de doenças respiratórias, como a COVID-19 (TIRUPATHIR et al., 2020).

No entanto, é importante ressaltar que o uso da máscara não é suficiente, devendo ser combinada outras medidas que foram supracitadas. Ademais, há de se considerar a importância da vacinação, como uma importante medida profilática. Desde que a Organização Mundial de Saúde declarou como pandemia a infecção por SARS-CoV-2, foram concentrados esforços para o desenvolvimento de uma vacina em tempo recorde (PINTO et al., 2020). Pesquisadores em todo o mundo começaram a desenvolver vacinas contra a SARS-Cov-2, totalizando 213 vacinas candidatas COVID-19 (ZHAO et al., 2020). Em novembro de 2020, 13 vacinas passaram por testes clínicos de Fase III em humanos (PARK et al., 2021).

Para o desenvolvimento das vacinas contra o novo coronavírus, várias abordagens estão sendo experimentadas, como alvejar a proteína S do vírus e gerar anticorpos contra ela. Além disso, várias outras vacinas são projetadas contra o vírus, incluindo vacinas baseadas em RNA e DNA (RAWAT et al., 2021). O objetivo inicial da vacinação é reduzir a mortalidade, e a manifestação de sintomas graves em caso de infecção.

Porém, mesmo vacinada, a pessoa precisa continuar tomando todas as medidas de prevenção (LAINE et al., 2021), uma vez que há relatos de reinfecção. O primeiro caso de reinfecção causada pela SARS-CoV-2 foi relatada em Hong Kong, após 142 dias do primeiro teste de PCR positivo, um paciente imunocompetente de 33 anos apresentou resultado positivo novamente, após análises foi constatado que o paciente tinha duas cepas de vírus diferentes nos dois episódios de infecção (SELVARAJ et al., 2020).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

COVID-19 é uma nova doença infecciosa emergente causada pelo vírus SARS-CoV-2 caracterizada como pneumonia atípica. Embora, muitas pesquisas tenham sido realizadas, a patogênese do novo coronavírus ainda não está bem definida. Ainda mais, apesar da vacinação da população, ainda é necessário a adoção de medidas preventivas como o uso de máscara e assepsia constante das mãos. Mais pesquisas são necessárias sobretudo devido ao surgimento de novas variantes, o que representa um desafio para o fim da pandemia.

4. REFERÊNCIAS

ARSHARED, S.; KILGORE, P., CHAUDHRY, Z. S.; JACOBSEN, G.; WANG, D.D.; HUISSING, K.; et al. Treatment with hydroxycloquine, azitromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 97, p. 396-403, 2021.

ATZRODT, C.L.; MAKNOJIA, I.; MCCARTHY, R.DP.; ODFIELD, T.M.; PO, J.; TL TA, K.; et al. A Guide to COVID 19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS CoV 2. **The FEBS Journal**, v. 287, n. 17, p. 3633-3650, 2020.

BARON, AS.; CRISTÃO, D.; COLSON, P.; RAOULT, D.; ROLAIN, J. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19?. **International Journal of Antimicrobial Agent**, v. 55, n. 4, p. e105944, 2020.

DE, P.; CHAKRABORT, I.; KARNA, B.; MAZUMDER, N. Brief review on repurposed drugs and vaccines for possible treatment of COVID-19. **European Journal of Pharmacology**, v. 898, p. e 173977, 2021.

FURTADO, R.H.M. Azitromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. **The Lancet**, v. 396, n.1, p. 959-967, 2020.

- GALLAGHER, T.M.; BUCHMEIER, M.J. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. **Virology**, v. 279, n. 2, p. 371–374, 2001.
- GARCIA, L.P.; DUARTE, E. Nonpharmaceutical interventions for tackling the, **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 2, p. 202, 2020.
- IZDA, V.; JEFFRIES, M.A; SAWALHA, A.H. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. **Journal of Clinical Immunology**, v. 222, p. e108634, 2021.
- JIN, Y.; YANG, H.; JI, W.; WU, W.; CHEN, S.; ZHANG, W.; et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. **Viruses**, v. 12, n. 4, p. e372, 2020.
- LAINE, C.; COTTON, D.; MOYER DV. COVID-19 Vaccine: Promoting Vaccine Acceptance. **Annals of Internal Medicine**, v. 174, n. 2, p. 252-253, 2021.
- LAM. S. D.; BORDIN, N.; WAMAN, V.P.; SCHOLLES, H.M.; ASHFORD, P.; SEM, N.; et al. SARS-CoV-2 spike protein predicted to form complexes with host receptor protein orthologues from a broad range of mammals. **Scientific Reports**, p. 10, n. 1, p. e16471, 2020.
- MALIK, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. **The Malaysian Journal of Pathology**, v. 42, n. 1, p. 3-11, 2020.
- MIZUSAKI, I. A.; GOTTENS, L.B.D.; BRANCO, G. P. C.; SANTANA, L.A.; MONTEIRO, O. L. R.; FERNANDES, S. E.; et al. Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 31, p. 17-30, 2020.
- MUNIYAPPA, R.; GUBBI, S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. **American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism**. v. 318, n. 5, p. 736-741, 2020.
- MYCROFT-WEST. C, J.; SU, D.; PAGANI, I.; RUDD, T. R.; ELLI, S.; GANDHI, N. S.; et al. Heparin inhibits Cellular Invasion by SARS-COV-2: structural dependence of the interaction of the spike S1 receptor-Binding Domain with Heparin. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 120, n. 12, p. 1700-1715, 2020.
- PARK, K.S.; SUN, X.; AIKINS, M.E.; MOON, J.J. Non-Viral Covid-19 vaccine delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 169, p.137-151, 2021.
- PERLAN, A.L. The Novel coronavirus Originating in Wuhan, China Challenges for Global Health Governance. **JAMA**, v. 323, n. 8, p. 709-710, 2020.
- PINTO. O.B.; SILVA, L.; LEITE, B. R.; PEDROSA, V. Vacina para a COVID-19: Da Teoria à Prática (COVID-19 Vaccine: From Theory to Practice). **Acta Médica Portuguesa**, v. 1, n. 34, p. e163, 2021.
- RAWAT, K.; KUMARI, P. Covid-19 vaccine: A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. **European Journal of Pharmacology**, v. 892, p. e17375, 2021.
- RODRIGUEZ-MORALES, A.J.; GALLEGO, V.; ESCALERA-ANTEZARA, J.P.; MÉNDES, C. A.; ZAMBRANO, L. I.; FRANCO-PAREDES, C.; et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 35, p. 101613, 2020.

SELVARAJ, V.; HERMAN, K.; DAPAAH-AFRIYIE, K. Severe, Symptomatic Reinfection in a Patient with COVID-19. **Rhode Island Medical Journal Archives**, n. 103, p. 24-26, 2020.

SHEREEN, A.M. Covid-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronavirus. **Journal off Advanced Research**, v. 24, p. 91-98, 2020.

SINGHAL, T. A review of coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **Indian Journal Of pediatrics**, v. 87, n. 4, p. 281-286, 2020.

TIRUPATHIR, R.; BHARATHIDASAN, K.; PALABINDALA, V.; SALIM, S. A.; AL-TAWFIQ, Z. A. Comprehensive review of mask utility and challenges during the COVID-19 pandemic. **InfezMed**, v. 1, n. 2, p. 57-63, 2020.

TU, Y.F.; CHIEN, C.; YARMISHYAN, A.A.; LIN, Y.; LUO, Y.; LIN, Y.; et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 7, p. e2657, 2020.

UMAKANTHAN, S.; SAHU, P.; RANADE, A. V.; BUKELO, M. M.; RAO, J. S.; ABRAHAO-MACHADO, L.F.; et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus diseases 2019 (Covid-19). **Postgraduate Medical Journal**, v. 96, n. 1242, p. 753-758, 2020.

ZHAO, J.; ZHAO, S.; OU, J.; ZHANG, J.; LAN, W.; GUAN, W.; et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. **Frontiers in Immunology**, v. 23, n. 11, p. e602256, 2020.

ZHOU. P.; YANG, X.; WANG, X.; HU, B.; ZHANG, L.; ZHANG, W.; et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. **Biorxiv**, 2020.