

Introdução

Nas últimas duas décadas, associados coronavírus (COVs) foram a doenças significativas no leste da Ásia e no Médio.

A síndrome aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) começaram a emergir em 2002 e 2012, respectivamente.

Coronavírus, o novo pandemia de coronavírus, síndrome alertas (SARAgudaS) global (SAR) 29, problema final do coronavírus 2019, Covid-19, coronavírus, síndrome em 2019 e representou uma ameaça à saúde, uma ameaça em andamento 2 em muitos países e territórios (1).

Os profissionais de saúde atuais o mundo, estão fazendo exercícios de saúde para outros surtos de doenças diagnosticadas por romance Cov (originalmente chamado cidade de saúde, em Wuhan 2019-NCOV12), que foi identificado pela primeira vez Hubei Província, China, China, em Wuhan12 de dezembro de 2019.

Em 11 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde, (Que) anunciou a designação oficial para uma doença atual associada ao COV para ser covid-19, causador do SARS-COV-2. O grupo primário de pacientes foram identificados com o mercado de huanan de frutos do mar da China Merional em Wuhan (2).

Covs pertencem à família Coronaviridae (subfamília coronavirinae medicamentos), membros infectam são amplos preventivos para prevenção de mais pandemias (13).

Os sintomas mais comuns associados ao covid-19 são: Febre; tosse; dispnéia; expectoração; dor de cabeça e mialgia ou fadiga.0

Por outro lado, sinais menos comuns no momento de admissão hospitalar inclui diarreias, hemoptise e falta de ar (14).

Recentemente, indivíduos com infecções assintomáticas também foram suspeitas de transmitir infecções, o que aumenta ainda mais a complexidade da dinâmica de transmissão de doenças em infecções Covid-19 (1).

Respostas tais eficientes requer conhecimento profundo sobre o vírus que atualmente é um novo agente; consequentemente são necessários mais estudos.

Comparando o genoma de SARS-CoV-2 com CoV parecido com SARS/SARS intimamente relacionado revelou que a sequência codificado para o pico de proteína, com um comprimido total de 1.273 aminoácidos, mostrou 27 substituições de aminoácidos.

Seis das substituições estão na região de ligação ao receptor domínio (RBD), e outras seis substituições estão em subdomínio subjacente (SD) (16).

Analistas Filogenéticos revelaram que o SARS-CoV-2 está perto, relacionado (88% de similaridade) com dois CoVs semelhantes a SARS derivado de CoVs semelhante a Bat Sars (Bat-SICOVZC45 e BAT-SL-COVZXC21) (Fig. 1).

Avaliação a porcentagem de nucleotídeos similares usando o software MegaLign, onde a similaridade entre o romance isolado SARS-CoV-2 estava na faixa de 99,4% a 100%. Entre as outras sequências de Cov Sbercovirus, o romance SARS-CoV-2 revelaram a maior semelhança com o morcego SL-CoV, com faixas de porcentagem de nucleotídeos entre 88,12 e 89,65%. Enquanto isso, mas cedo SARS-CoV mostrou relatos de 70,6 a 74,9% de similaridade com SARS-CoV-2 no nível de nucleotídeos. Além disso, a porcentagem de nucleotídeos similares foi de 55,4%, 45,5% a 47,9%, 46,2% a 42,6% e 45% para 43,4% para os outros quatro subgeneros, nomeados Hibercovírus, Nobecovírus, Merbecovírus e Embecoírus, respectivamente. A porcentagem de similaridades do índice de isolados atuais de surtos indica um fechamento da relação entre isolados SARS-CoV-2, SL-CoV, indicando uma origem comum. No entanto, peças específicas de evidências baseadas em mais análises genômica completa dos isolados atuais são necessários para tirar conclusões, embora tenha sido verificado que o romance atual SARS-CoV-2 isolados pertencem ao subgenero sarbercovírus na diverça gama de betacoronavírus. Seu possível ancestral teve a hipótese de ser de Bat Cov, onde os morcegos podem ter desempenhado um papel crucial ao abrigar esse classe de vírus.

Algumas opções terapêuticas para tratar o Covid-19 mostrou eficiência em estudos em vitro; no entantp, até o momento esses tratamentos não sofreram nenhum ensaios clinicos em animais ou humanos, que limitam sua aplicabilidade prática na pandemia atual (7, 9, 19-21)

A presente revisão abrangente descreve várias características do SARS-CoV-2/Covid-19 causando os surtos atuais de doenças e avanços em diagnósticos e em desenvolvimento de vacinas e terapêuticos.

Ele também fornece uma breve comparação com o anterior Sars e Mers Covs, a perspectiva veterinária de Covs e este romance emergente patógeno, e uma avaliação do potencial zoonótico de Covs semelhante, para fornecer estratégias viáveis de saúde para o gerenciamento deste vírus fatal (22-367)

O Vírus (SARS-CoV-2)

Coronavírus são vírus de RNA de senso positivos tendo uma extensa e promiscuo alcance de hospedeiros naturais e afetam vários sistemas (23, 24). Os coronavírus podem causar doenças clínicas em humanos, isso pode se estender do resfriado comum para mais doenças respiratórias graves com SARs e MERs (17, 279). O SARS-CoV-2 recentemente emergente tem estragos na China e causou uma situação pandêmica na população mundial, levando Inicialmente, o epicentro do SARS-CoV-2 pandemia foi a China, que relatou um significativo número de mortes associadas à COVID-19, com 84.458 casos confirmados em laboratório e 4.644 mortes a partir de 13 de Maio de 2020 (Fig. 4). A partir de 13 de Maio de 2020, Casos confirmados de SARS-CoV-2 foram relatados em mais de 210 países além da China (Fig. 3 e 4) (Relatório de Situação da OMS 114) (25, 64). COVID-19 foi relatado em todos os continentes, exceto a Antártida. Por muitas semanas, a Itália foi o foco de preocupações em relação ao grande número de casos, com 221.216 casos e 30.911 óbitos, mas agora, os Estados Unidos são o país com o maior número de casos, 1.322.054 e 79.634 mortes. Agora, o Reino Unido tem ainda mais casos (226.4671) e mortes (32.692) do que a Itália. A plataforma WEB da Universidade Jhon Hopkins forneceu diariamente atualizações sobre a epidemiologia básica do surto COVID-19. responsável por MERS-CoV e SARS-CoV (3). O recém-surgido SARS-CoV-2 é um grupo 2B coronavírus (2). As sequências do genoma da SARS-CoV-2 obtido de pacientes que compartilham uma sequência de 79,5% semelhante com a sequência de SARS-CoV (63). Em 13 de Maio de 2020, um total de 4.170.424 casos confirmados de COVID-19 (com 287.399 mortes) foram relatados em mais de 210 países em todo o mundo (relatório de Situação da OMS 114).

tartarugas, patos, peixes, crocodilos siameses e outros carnes de animais sem medo de COVID-19. O governo chinês está incentivando as pessoas a se sentirem que eles podem retornar à normalidade. No entanto, isso pode ser um risco, como foi mencionado em avisos de que as pessoas devem evitar o contato com animais mortos ou vivos tanto quanto possível, como o SARS-CoV-2 mostrou transbordamento zoonótico. Além disso, não podemos descartar a possibilidade de novas mutações no mesmo vírus, estar intimamente relacionado ao contato com ambos os animais e humanos no mercado (284). Em Janeiro De 2020, A China impôs uma proibição temporária da venda de animais vivos e mortos em mercados úmidos. No entanto, agora centenas desses mercados úmidos foram reabertossem otimizar a segurança alimentar padrão e práticas de saneamento (286). Com a China sendo o país mais populoso do mundo e devido ao sua política nacional e internacional de exportação de alimentos, o mundo inteiro está agora enfrentando a ameaça da COVID-19, incluindo a China. Mercados úmidos de animais mortos e vivos mantem práticas rigorosas de higiene alimentar. Sangue fresco, salpicos estão presentes em todos os lugares, no chão e mesas, e tais costumes alimentares poderiam incentivar muitos patógenos a se adaptar, sofrer mutações e pular a barreira de espécies. Como resultado, o mundo inteiro está sofrendo do novo SARS-CoV-2, com mais decompreensão da inflamação pulmonar associada com esta infecção (24).

SARS é uma doença respiratória viral causada por um CoV animal anteriormente não reconhecido que se originou dos mercados úmidos no sul da China, depois adaptando-se ao hospedeiro humano, permitindo assim transmissão entre humanos (90). SARS surto relatado em 2002 a 2003 teve 8.098 casos confirmados com 774 mortes totais (9,6%) (93). O surto afetou gravemente a Ásia-Pacífico, especialmente China continental (94). Mesma taxa de mortalidade do caso (CFR) do SARS-CoV-2 (COVID-19) é menor que o do SARS-CoV, existe uma grave preocupação ligada a este surto devido a sua semelhança epidemiológica com os vírus da gripe (95, 279). Isso pode falhar no sistema público de saúde, resultando em uma pandemia (96).

MERS é outra doença respiratória que foi relatado pela primeira vez na Arábia Saudita durante o ano de 2012. Descobriu-se que a doença tinha uma FCR de cerca de 35% (97). A análise dos conjuntos de dados disponíveis sugere que o período de incubação do SARS-CoV - 2, SARS-CoV, e MERS-CoV está quase na mesma faixa. O tempo de incubação mais longo previsto do SARS-CoV-2 é de 14 dias. Portanto, indivíduos suspeitos são isolados durante 14 dias para evitar o risco de propagação (98). Mesmo que uma alta similaridade tenha sido renorte (173, 174). consequentemente, conhecimento e compreensão de desenvolvimento da vacina à base de proteína S em SARS-CoV ajudará a identificar a potencial vacina contra a proteína S, candidatos em SARS-CoV-2. Portanto, a vacina estratégias baseadas em toda as proteínas, proteína S, subunidades, ou epítomos potenciais específicos da proteína S parecem ser os candidatos a vacinas mais promissores contra coronavírus. O RBD da subunidade S1 de

proteína S tem uma capacidade superior de induzir anticorpos neutralizantes. Esta propriedade do RBD pode ser utilizado para projetar SARS-CoV potencial vacinas usando rbd-contendo proteínas recombinantes ou vetores recombinantes que codifica RBD (175). Portanto, a genética superior similar existente entre SARS-CoV-2 e SARS-CoV pode ser utilizado para reaproveitar vacinas que têm eficácia comprovada em vitro contra SARS-CoV para ser utilizado para SARS-CoV-2. A possibilidade de proteção em COVID-19 foi avaliada, comparando as sequências de proteínas S do SARS-CoV-2 com a do SARS-CoV. A análise comparativa confirmou que os resíduos variáveis foram encontrados concentrado na subunidade S1 da proteína S, um alvo importante da vacina do vírus (150). Assim, a possibilidade de neutralização específica do SARS-CoV, anticorpos que fornecem proteção cruzada para COVID-19 pode ser mais baixo. É necessária uma análise genética adicional potencial antiviral vitro de medicamentos aprovados pela moda, viz. ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostatato e cloroquina, testada em comparação com remdesivir e favipiravir (medicamentos antivirais de amplo espectro) revelado remdesivir e cloroquina para serem altamente eficazes contra a infecção por SARS-CoV-2 in vitro (194). Ribavirina, penciclovir e favipiravir podem não possuir ações antivirais em vitro notáveis para SARS-CoV-2, uma vez que concentrações mais elevadas destes análogos de nucleosídeos são necessários em vitro para diminuir a infecção viral. Tanto o remdesivir quanto a cloroquina são usado em humanos para tratar outras doenças, e essas drogas mais seguras podem ser exploradas para avaliar sua eficácia em pacientes com COVID-19. Vários agentes terapêuticos, tais como lopinavir / ritonavir, cloroquina, e hidroxicloroquina, foram propostas para a gestão clínica da COVID-19 (299). O estudo de Ancoragem molecular, realizado no RNA-RNA polimerase dependente (RdRp) do SARS-CoV-2 usando diferentes comercialmente disponíveis anti polimerase, identificou que drogas como ribavirina, remdesivir, galidesivir, tenofovir e sofosbuvir ligam RdRp firmemente, indicando seu vasto potencial para ser usado contra COVID-19 (305). A droga antiviral de amplo espectro que foi desenvolvida nos Estados Unidos, dicloridrato de tilorona (tilorona), Modelos animais e culturas celulares para avaliar o potencial das vacinas e terapêutica contra CoVs, incluindo SARS-CoV, Mers-CoVs, e a SARS atualmente emergente-CoV-2, modelos animais adequados que podem imitar, são necessárias doenças clínicas (211, 212). Vários modelos animais foram avaliados para SARS-e MERS-CoVs, como ratos, cobaias, Hamster-sírio, hamsters, furões, coelhos, primatas não humanos como: macacos rhesus e saguis e gatos (185, 213-218). A especificidade do vírus para hACE2 (receptor de SARS-CoV) foi encontrado para ser uma barreira significativa no desenvolvimento de modelos animais. Consequentemente, um modelo de rato transgênico SARS-CoV foi desenvolvido inserindo o gene hACE2 no genoma do rato (219). A incapacidade do MERS-CoV para replicar nas vias respiratórias de animais (ratos, hamsters e furões) é outro fator limitante. No entanto, com a engenharia genética, a 288-330 MERS-CoV rato geneticamente modificado modelo foi desenvolvido e agora está em uso para avaliação de novos medicamentos e vacinas contra MERS-CoV (220). No passado, pequenos animais (ratos ou hamsters) foram alvos de estar mais perto de uma estrutura humanizada, como mouse DPP4 alterado com DPP4 humano(hDPP4), hdp4, camundongos e camundongos hnppa (transgênico para expressar).

Observações Finais

Vários anos após a epidemia global de SARS, a atual pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 tem servido como um lembrete de como novos patógenos podem emergir rapidamente e se espalhar através do ser população humana e, eventualmente, causar graves crises de saúde pública. Outras pesquisas devem ser realizadas para estabelecer modelos animais para SARS-CoV-2 a investigar replicação, dinâmica de transmissão e patogênese em humanos. Isso pode ajudar a desenvolver e avaliar estratégias terapêuticas potenciais contra epidemias zoonóticas de CoV. As tendências atuais sugerem que ocorrência de surtos Futuros de CoVs devido a mudanças no clima e condições ecológicas pode estar associado ao contato humano-animal. Mercados de animais, como Huanan , Mercado de frutos do mar no Sul da China, representam condições ideais para o contato interespecies da vida selvagem com aves domésticas, porcos e mamíferos, o que aumenta substancialmente a probabilidade de transmissão interespecies de infecções CoV e podem resultar em altos riscos para os seres humanos, devido à recombinação genética adaptativa nestes vírus (323-325). Os sintomas associados à COVID-19 são febre, tosse, expectoração, dor de cabeça e mialgia ou fadiga. Indivíduos com assintomáticos e atípicos epítomos antigênicos primários principalmente aqueles reconhecidos por anticorpos neutralizantes. Pico a proteína S que está em uma forma de pico é submetida a um processo de rearranjo estrutural para que a fusão a membrana externa do vírus com o hospedeiro-a membrana celular se torna mais fácil. ¹⁹, ²⁰ recente trabalho do SARS-CoV também mostrou que a membrana exopeptidase enzima ACE (enzima conversora de angiotensina) funciona como um receptor COVID-19 para entrar na célula humana.

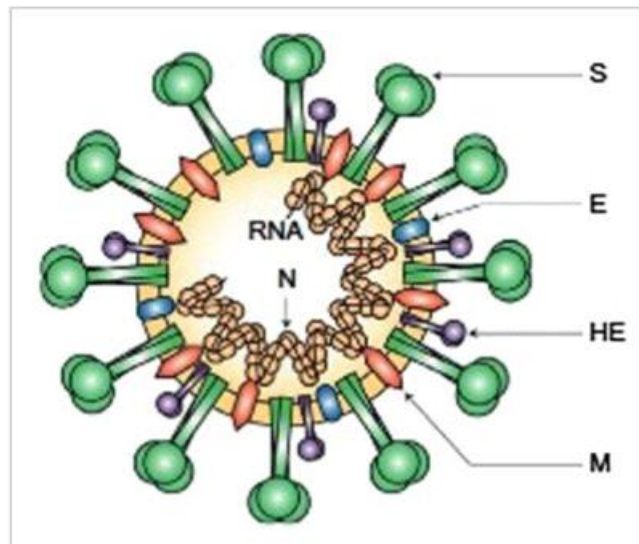


Figura 1

Agentes da categoria A (cólera, peste). Os pacientes devem ser colocados em quartos separado ou cohorted juntos. Negativo as salas de pressão geralmente não são necessário. As salas e superfícies e o equipamento deve passar por regulamentos de descontaminação preferencialmente com hipoclorito de sódio. Trabalhadores devem receber cuidados de saúde, respiradores N95 testados e protetores ternos e óculos de proteção. Aerotransportando as precauções de transmissão devem ser tomada durante a geração de aerossóis, procedimentos como intubação, sucção e traqueostomias. Contato incluindo profissionais de saúde deve ser monitorado para o desenvolvimento de sintomas da COVID-19. Os pacientes podem ser descarregada do isolamento uma vez que eles são afebril pelo menos 3 d e têm dois moleculares negativos consecutivos testes em 1 D intervalo de amostragem. Presente a recomendação é diferente de gripe pandêmica onde os pacientes estavam persistes de transmissão local ou contato com pacientes com semelhantes histórico de viagens ou aqueles confirmados com a Infecção por COVID-19. No entanto casos pode ser assintomático ou mesmo sem febre. Um caso confirmado é um suspeito caso com um teste molecular positivo. O diagnóstico específico é por testes moleculares em amostras respiratórias (cotonete da garganta / cotonete nasofaríngeo/ expectoração / aspirados endotraqueais e lavagem broncoalveolar). Vírus pode também ser detectado nas fezes e em casos graves, o sangue. Lembre-se que o PCR multiplex painéis atualmente disponíveis não incluem o COVID-19. Testes comerciais também não estão disponíveis no momento. Em um caso suspeito na Índia, o apropriado a amostra tem que ser enviada a laboratórios de referência na Índia ou no país Instituto de Virologia em Pune. Como a epidemia progride, testes comerciais incluindo IL2, IL7, IL10, G CSF, IP 10, MCP 1, MIP 1A E TNFα [15]. O tempo médio desde o início dos sintomas, a dispneia foi de 5 d, hospitalização 7 dias e dificuldade respiratória aguda síndrome (SDRA) 8 d. a necessidade de a admissão em terapia intensiva foi em 25-30% dos pacientes afetados em série. Complicações testemunhadas, lesão pulmonar aguda incluída, SDRA, choque e lesão renal aguda. A recuperação começou no 2º ou 3º semana. A duração média da internação hospitalar em aqueles que se recuperaram foi 10 d. adversos resultados e mortes são mais comuns nos idosos e aqueles com comorbidades subjacentes (50-75% do casos fatais). Taxa de mortalidade hospitalizada os pacientes adultos variaram de 4 a 11%. A taxa geral de fatalidade, estima-se que varie entre 2 e 3% [2]. Curiosamente, a doença em pacientes fora da província de Hubei.

Epidemia progride, testes comerciais tornar-se-á disponível. Outras investigações laboratoriais são geralmente não especificadas. A célula branca, a contagem geralmente é normal ou baixa. La pode ser linfopenia; um linfócito, a contagem <1000 foi associada a doença grave. A contagem de plaquetas é normalmente normal ou levemente baixo. O CRP e ESR são geralmente elevados, mas os níveis de procalcitonina são geralmente normal. Um alto nível de procalcitonina pode indicar uma co-infecção bacteriana. O ALT / AST, tempo de protrombina, creatinina, D-dímero,

CPK e LDH podem ser elevados e altos níveis estão associados a doença grave.

A radiografia de tórax (CXR) geralmente mostra infiltrados bilaterais, mas podem ser normais na doença precoce. O CT é mais sensível e específico. CT imagem geralmente mostra infiltrados, opacidades de vidro e subsegmentares.

Também é evidente que o remdesivir foi eficaz em tratar os pacientes que foram infectados com Ebola. De acordo com essa evidência, a China já começou a testar a eficácia do remdesivir em tratamento dos pacientes com COVID-19, especialmente em Wuhan, onde ocorreu o surto. Cloroquina, que é uma droga existente que é atualmente usado no tratamento de casos de malária, foi dado a mais de 100 pacientes que foram afetado com novo coronavírus para testar sua eficácia.⁶²

Estudo amulticêntrico foi realizado na China para testar a eficácia do remdesivir no tratamento dos pacientes com COVID-19. Assim, os resultados de ensaios clínicos provou que o remdesivir tem um nível de eficácia consideravelmente aceitável para tratamento dos pacientes com COVID-19. Assim, a Comissão Nacional de saúde do Povo da República da China decidiu incluir remdesivir nas Diretrizes para a prevenção, o diagnóstico e tratamento de Pneumonia causada por COVID-19,⁶²

Cloroquina e hidroxicloroquina são medicamentos anti-malária existentes, também são administrados a mais de 30 pacientes infectados com COVID-19 na Província de Guangdong e província de Hunan para testar sua eficácia. Assim, os resultados do ensaio clínico mostraram que o receptor identificado 2 (ACE2) da angiotensinoma o receptor através do qual o vírus entra na mucosa respiratória [11].

A taxa básica de reprodução de casos (BCR) estima-se que varie de 2 a 6,47 em varios estudos de modelagem [11]. Em comparação, o BCR da SARS foi 2 e 1.3 para a gripe pandêmica H1N1 2009 [2].

Características Clínicas [8, 15-18]

As características clínicas do COVID-19 são variado, variando de assintomaticos estado para dificuldades respiratória aguda, síndrome e multi órgão disfunção. Comum como: febre (Não em todos), tosse, dor de garganta, dor de cabeça, fadiga, mialgia e falta de ar. Conjuntivite também foi descrita. Assim eles são indistinguíveis de estendido para outra cidade de hubei. Caos de COVID-19 em países foram relatados naqueles que não tem história de viagens para China, sugere que humanos locais-para-a transmissão humana estava nestes países [9]. Aeroportos em diferentes países, incluindo a Índia colocaram mecanismos de triagem para detectar pessoas sintomáticas retornando da China e os colocu em isolamento e testando-os para COVID-19. Logo parece que a infecção pode ser transmitida de pessoas assintomáticas e também anyes do início dos sintomas. Por tanto, países incluindo a Índia ques evacuaram seus cidadãos de Wuhan através de voos especiais ou tinha que retornam da China, colocando todas as pessoas sintomáticas ou não em isolamento para 14 d e testou-ou para Vírus.

Os casos continuaram a aumentar exponencialmente e estudos de modelagem. Artigo dá uma visão de olho de diva sobre este vírus. Desde o conhecimento sobre este vírus está evoluindo rapidamente, leitores são instados a atualizar-se regularmente.

Historia

Os coronavirus são envelopados positivos vírus do RNA do sentido de 60 nanometro a 140 nanometro do diametro com ponto como projeções em sua superfície, dando-lhes uma coroa como aparecia sob o microscópio eletrônica; daí o nome coronavirus [3]. Quatro virus corona nomeadamente HKUI, NL63, 229E e OC43 estiveram em circulação em humanos e geralmente causa respiratórios leves. Houve dois eventos passados, duas décadas em que o cruzamento de betacoronavirus animal para humanos, resultou em doenças graves. O primeiro caso foi em 2002-2003, quando um resultado do ensaio clínico mostrou que os pacientes que receberam cloroquina tiveram uma redução significativa de temperatura corporal. O ensaio clínico também mostrou melho recuperação entre os pacientes que receberam cloroquina e hidroxi cloroquina.⁶³⁻⁶⁵

O tratamento com hidroxicloroquina é significativamente associado a redução da carga viral, bem como o

desaparecimento em pacientes com COVID-19. adicionalmente, o resultado do lopnavir e ritonavir no tratamento de COVID-19 é incerto. Benefício foi sugerido por dados pré-clínicos, mas dados adicionais não conseguiram confirmá-lo. Tocilizumab é um agente imunomodular usado como terapia adjuvante em alguns protocolos baseado em um mecanismo teórico e limitado, dados preliminares ⁶⁶

15 Cuidados Domiciliares

A gestão doméstica pode ser apropriada para pacientes com infecção leve que podem ser adequadamente isolados no ambiente ambulatorial. O tratamento desses pacientes deve se concentrar em prevenção da transmissão a outros, e monitoramento da deterioração clínica, que deve levar a hospitalização. Provisórias recomendações sobre gestão doméstica de pacientes com COVID-19 podem ser encontrados.

Tal caso foi em 2002-2003, quando um novo coronavírus dos gêneros B e com origem em morcegos cruzados para humanos através do hospedeiro intermediário de gatos da civeta da palma na Guandong província da China. Vírus designado como respiratório agudo grave, síndrome coronavírus afetado 8.422 pessoas principalmente na China e em Hong Kong e causou 916 mortes (Taxa de mortalidade 11%) antes de ser contido [4].

Quase uma década depois, em 2012, a síndrome respiratória do Oriente médio coronavírus (MERS-CoV), também de morcegos, surgiu na Arábia Saudita com camelos, dromedários como intermediários hospedeiros e afetou 2.492 pessoas e causou 858 mortes (Taxa de mortalidade 34%) [5].

Origem e disseminação da COVID-19 [1, 2, 6]

Em dezembro de 2019, adultos em Wuhan, capital da província de Hubei principal centro de transporte da China começou a se apresentar aos hospitais locais, com pneumonia grave de causas desconhecidas. Muitos dos casos iniciais tinham uma exposição comum ao ser humano mercado de frutos do mar por atacado. Vigilância sistema (posto no lugar após o SARS surto) foi ativado e as amostras respiratórias dos pacientes foram enviados para laboratórios de referência para investigação etiológica. Em 31 de dezembro de 2019, a China notificou o surto para a Organização Mundial da Saúde e em 1º Janeiro o mercado de frutos do mar Huanan estava fechado. No dia 7 de Janeiro o vírus foi identificado como um coronavírus que > 95% de homologia com o morcego coronavírus e > 70% de semelhança com o SARS-CoV. Amostras ambientais do mercado de frutos do mar Huanan também testando positivo, significando que o vírus originário de lá [7]. Número dos casos começaram a aumentar exponencialmente, alguns dos quais não tiveram exposição ao animal vivo no mercado, sugestivo do fato de que ter a transmissão humano para humano foi ocorrendo [8]. O primeiro caso fatal foi relatado em 11 de Janeiro de 2020. Maciça migração de chineses durante o Ano Novo Chinês alimentou a epidemia. Casos em outras províncias da China, outros países (Tailândia, Japão e Coreia do Sul em rápida sucessão) foram relatados em pessoas que estavam retornando Wuhan. Transmissão para profissionais de saúde que cuidam de pacientes foi descrito em 20 de Janeiro de 2020. Por 23 de Janeiro, a população de 11 milhões de Wuhan foi colocado sob Confinamento. Os casos continuaram a aumentar exponencialmente e estudos de modelagem relatou uma epidemia dobrando o tempo de 1.8 d [10]. Na verdade, no dia 12 de Fevereiro, a China mudou sua definição de casos confirmados para incluir pacientes com testes moleculares negativos/pendentes mas com clínica, radiológica e características epidemiológicas da COVID-19 levando a um aumento nos casos por 15.000 em um único dia [6]. A partir de 05/03/2020 96.000 casos em todo o mundo (80.000 na China) e 87 outros países e 1 Internacional transporte (696, no navio de cruzeiro Diamond Princess estacionado ao largo da Costa do Japão) foram relatados [2]. É importante notar que, enquanto o número de novos casos reduziu em China ultimamente, eles aumentaram exponencialmente em outros países incluindo Coreia do Sul, Itália e Irã. Dos infectados, 20% estão em estado crítico, observado através de ambos in vivo e in vitro experiência. Existe um aumento secreção nasal observada junto com edema local por causa do dano da célula hospedeira, que estimula ainda mais a síntese de mediadores inflamatórios. Além disso, estas reações podem induzir espirros, dificuldade de respiração causando inibição das vias aéreas e elevar a

temperatura da mucosa. Virus, quando liberado, afeta principalmente o inferior trato respiratório, com os sinais e sintomas existentes clinicamente. Além disso, o vírus afeta ainda mais os linfócitos intestinais, células renais, células do fígado e linfócitos T. Além disso, o vírus induz a apoptose de células T, causando a reação de a célula T deve ser errática, resultando no sistema imunológico, colapso completo do sistema.^{24, 25}

5.1 modo de transmissão

Na verdade, foi aceito que a transmissão originada de um mercado de frutos do mar, que tinha uma tradição de vender Animais vivos, onde a maioria dos pacientes tinha trabalhado ou visitou, embora até agora a compreensão da transmissão COVID-19, o risco permanece incompleto.¹⁶ além disso, enquanto os pacientes mais novos não tiveram exposição ao mercado e ainda tenho o vírus dos seres humanos presentes lá, há um aumento no surto.

Resumo

Há uma nova crise de saúde pública ameaçando o mundo com o surgimento e disseminação do romance coronavírus (2019-novembro) ou o grave síndrome respiratória aguda coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Virus originado em morcegos e foi transmitido para os humanos através de ainda desconhecido animais intermediários em Wuhan, Hubei província, China em dezembro de 2019. Houve cerca de 96.000 casos relatados de doença por coronavírus 2019 (COVID-2019) e 3300 relatados de mortes até o momento (05/03/2020). A Doença é transmitido por inalação ou contato com gotículas infectadas e o período de incubação varia de 2 a 14 dias. Os sintomas geralmente são febre, tosse, dor de garganta, falta de ar, fadiga, mal-estar entre outros. A doença é leve na maioria das pessoas; em alguns (geralmente os idosos e aqueles com comorbidades).

cercado com um envelope contendo nucleocapsídeo viral. Os nucleocapsídeos em CoVs são dispostos em simetria helicoidal, que reflete um atributo atípico em vírus de RNA de sentido positivo (30). As micrografias eletrônicas do SARS-CoV-2 revelaram um contorno esférico Divergente com algum grau de pleomorfismo, diâmetros de virion variando de 60 a 140 nanômetro, e pontos distintos de 9 a 12 nanômetro, dando o vírus o aparecimento de uma coroa solar (3). O genoma CoV é organizado linearmente como 5' - leader-UTR-genoma replicase-genes estruturais (S-E-M-N)-3' UTR-poli(a) (32). Genes acessórios, como 3A/b, 4A / b, e o gene da hemaglutinina-esterase (HE), também são vistos misturados com os genes genes estruturais (30). SARS-CoV-2 também foi encontrado para ser arranjado da mesma forma e codifica várias proteínas acessórias, embora não tenha o ele, que é característico de alguns betacoronavírus (31). O sentido positivo o genoma dos CoVs serve como mRNA e é traduzido para poliproteína 1a / 1ab (pp1a/1ab) (33). A complexa replicação-transcrição (RTC) é formado em vesículas de membrana dupla (DMVs) por não estrutural proteínas (nsps), codificadas pelo gene da poliproteína (34). Posteriormente, o RTC sintetiza um conjunto aninhado de RNAs subgenômicos (sgRNAs) via descontínuo transcrição (35). Baseado na caracterização molecular, SARS-CoV - 2 é considerado um novo Betacoronavírus pertencente ao subgênero Sarbecovírus (3).

Varios outros vírus zoonóticos críticos (CoV relacionado a MERS e CoV relacionado à SARS) pertencem ao mesmo gênero. No entanto, o SARS-CoV-2 foi identificado como um vírus com base na porcentagem de identidade com outros Betacoronavírus; conservado quadro de leitura aberta la/b (ORF1a / b) está abaixo de 90% de identidade (3). 80% de identidade nucleotídica foi observada entre SARS-CoV-2 e o SARS-CoV original, junto com 89% de identidade com ZC45 e ZXC21 SARS-CoVs relacionados de morcegos (2, 31, 36). Além disso, 82% identidade foi observada entre SARS-CoV-2 e SARS-CoV Tor2 humano e SARS-CoV humano BJ01 2003 (31). Uma identidade de sequência de apenas 51,8% foi observada entre o CoV relacionado a MERS e o recente SARS-CoV-2 (37). A análise Filogenetico dos genes estruturais também revelou que o SARS-CoV-2 está mais próximo do CoV relacionado ao SARS bat. Portanto, o SARS-CoV-2 pode ter se originado de morcegos, enquanto outros hosts de amplificador podem ter jogado um papel na transmissão de doenças para humanos (31). De nota, os outros dois CoVs zoonóticos (CoV relacionado a MERS e CoV relacionado à SARS) também se originou de morcegos (38, 39). No entanto, para SARS e MERS, cidades, estragos na China e

causaram uma pandemia na população mundial, levando a surtos de doenças que não foram controlados, embora esforços extensivos estejam sendo feitos em locais para combater este vírus (25). Este vírus foi proposto para ser designado / nomeado uma síndrome respiratória aguda grave, coronavírus 2 (SARS-CoV-2) pelo Comitê Internacional de taxonomia de Vírus (ICTV), que determinou que o vírus pertence à síndrome respiratória aguda grave-relacionada a categoria coronavírus e descobriu que este vírus está relacionado para SARS-CoVs (26). SARS-CoV - 2 é um membro de a ordem Nidovirales, família Coronaviridae, subfamília Ortocoronavirinae, que é subdividida em quatro gêneros, viz., Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, e Deltacoronavirus (3, 27). Os generos Alphacoronavirus e Betacoronavirus originam-se de morcegos, enquanto Gammacoronavirus e Deltacoronavirus evoluíram de aves e suínos, grupos genéticos (24, 28, 29, 275). Coronaviruses possuem um não segmentado, único-genoma de RNA encalhado de sentido positivo de cerca de 30kb, fechado por uma cauda de 5'-cap e 3' - poly(a) (30). O o genoma do SARS-CoV-2 tem 29.891 bp de comprimento, com um Teor de G+C de 38% (31). Esses vírus são cercado com um envelope contendo viral, a proteína Coronavirus s é uma grande e uma multifuncional proteína transmembrana viral classe I. O tamanho desta proteína s abundante varia de 1.160 aminoácidos (IBV, vírus da bronquite infecciosa, em aves) a 1.400 aminoácidos (FCoV, coronavírus felino) (43). É mentira em um trímico na superfície de virion, dando ao virion um corona ou aparência de coroa. Funcionalmente é necessário para a entrada do virion infeccioso partículas na célula através da interação com vários receptores celulares hospedeiros (44). Além disso, atua como um fator crítico para o tecido tropismo e a determinação do alcance do hospedeiro (45). Notavelmente, a proteína S é uma das proteínas imunodominantes de CoVs capazes de induzindo respostas imunes do hospedeiro (45). O ectodomains em todas as proteínas de CoVs s têm similaridade de organizações de domínio, divididas em duas subunidades, S1 e S2 (43). O primeiro, S1, ajuda no receptor do hospedeiro vinculado, enquanto o segundo, S2, é responsável por fusão. O primeiro (S1) é dividido em dois subdomínios, a saber, o domínio N-terminal (NTD) e domínio C-terminal (CTD). Ambos estes subdomínios atuam como domínios de ligação ao receptor, interagindo eficientemente com vários receptores hospedeiros (45). O S1 CTD contém a ligação ao receptor motivo (RBM). Em cada proteína de pico de coronavírus, o trimeric S1 localiza-se em cima do trimeric S2. evolução adaptativa, monitoramento próximo mutações viral que ocorrem durante humanos subsequentes-para-a transmissão humana é garantida. Trimeric S1 localiza-se em cima do trimeric S2 talo (45). Recentemente, análises estruturais do S proteínas de COVID-19 revelaram 27 aminoácidos substituídos dentro de um trecho de 1.273 aminoácidos (16). Seis substituições estão localizadas no rbd (amino ácidos 357 a 528), enquanto quatro substituições estão no RBM no CTD do domínio S1 (16). De nota, não a mudança do ácido aminado é vista no RBM, que liga diretamente para a enzima conversora de angiotensina-2. Receptor (ACE2) em SARS-CoV (16, 46). Atualmente, a ênfase principal é saber quantas diferenças seria necessário alterar o tropismo do hospedeiro. Comparação de sequência revelada 17 não-sinônimos nas mudanças entre a sequência inicial do SARS-CoV-2 e os isolados posteriores do SARS-CoV. Alteração foram encontradas espalhados pelo genoma do vírus, com nove substituições em ORF1ab, ORF8 (4 substituições), o gene spike (3 substituições) e ORF7a (substituição única) (4). Notavelmente, o mesmo para mudanças não sinônimas foram encontradas em um agrupamento familiar, indicando que a evolução viral aconteceu durante a transmissão de pessoa para Pessoa (4, 47). Tais eventos de evolução Adaptativa são frequentes e constituem um processo em constante andamento, uma vez que o vírus se espalha entre os novos anfitriões (47). Mesmo que não funcional, alterações ocorrem no vírus associado a evolução adaptativa, monitoramento próximo do viral

Proteína M

A proteína M é a proteína viral mais abundante presente na partícula virion, dando uma forma definida para o envelope viral (48). Ele se liga ao nucleocapsídeo e atua como um organizador central de montagem do coronavírus (49). Proteínas do coronavírus M, são altamente diversos em conteúdo de aminoácidos, mas manter a similaridade estrutural global dentro de diferentes gêneros (50). A proteína M tem três domínios transmembranas, ladeados por um curto terminal amino fora e um longo terminal carboxi dentro do virion (50). No geral, o andaime viral é

mantido por interação M-M. De notar, a proteína M de SARS-CoV-2 não tem um aminoácido substituição em comparação com a do SARS-CoV (16).

Proteína E

A proteína coronavirus e é a mais enigmática e a menor das principais proteínas estruturais (51). Ele desempenha um papel multifuncional na patogênese, montagem e liberação do vírus (52). É um pequeno polipeptídeo de membrana integral que atua como um viroporina (canal iônico) (53). A inativação, pacientes com COVID-19 podem ser encontrados em sites da OMS e do CDC.⁶⁷

Proteína N

A proteína n do coronavírus é Multiuso. Entre várias funções, desempenha um papel no complexo de formação com o genoma viral, facilita a interação proteica necessária durante a montagem do virion, e aumenta a eficiência da transcrição do vírus (55, 56). Ele contém três altamente conservados e domínios distintos, a saber, um NTD, uma ligação ao RNA domínio ou uma região de vinculador (LKR) e um CTD (57). O NTD liga - se com a extremidade 3' do genoma viral, talvez através de interações eletrostáticas, e é altamente divergido tanto em comprimento quanto em sequência (58). O LKR carregado é serina e arginina rica e também é conhecido como o domínio SR (serina e arginina) (59). O LKR é capaz de interação direta com em vitro, Interação do RNA e é responsável pela sinalização celular (60, 61). Também modula a resposta antiviral do hospedeiro trabalhando como antagonista do interferon (IFN) e interferência de RNA (62). Comparado ao SARS-CoV, a proteína N do SARS-CoV-2 possui cinco mutações de aminoácidos, onde dois estão na região intrinsecamente dispersa (IDR; posições 25 e 26), Um cada no NTD(posição 103), LKR (posição 217) E CTD (posição 334) (16).

NSPS e Proteínas acessórias

Além das importantes proteínas estruturais, o genoma do SARS-CoV-2 contém 15 nsps, nsp para sp10 e sp12 a nsp16, e 8 proteínas acessórias (3A, 3B, p6, 7a, 7b, 8b, 9b e ORF14) (16). Todas essas proteínas desempenham um papel específico na replicação viral (27). Ao contrário das proteínas acessórias do SARS-CoV, O SARS-CoV-2 não contém proteína 8a e tem um maior 8B e menor proteína 3B (16). O nsp7, nsp13, envelope, matriz e acessório p6 e 8b proteínas não foram detectadas com nenhum aminoácido substituído em comparação com as sequências de outros coronavírus (16).

A estrutura do vírus do SARS-CoV - 2 é representada em

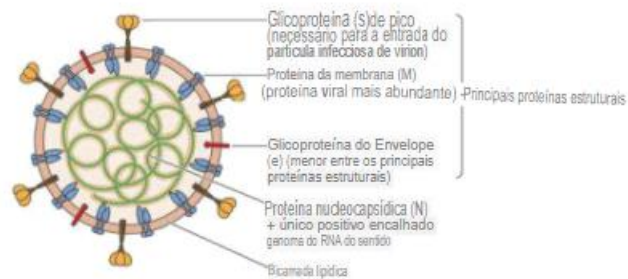


Figura. 2

Glicoproteína (s) de pico (necessário para a entrada da partícula infecciosa de virion) Proteína da membrana (M) (proteína viral mais abundante) - Principais proteínas estruturais Glicoproteína do Envelope (e) (menor entre os principais proteínas estruturais) Proteína nucleocapsídica (N) + positivo de fita simples sentido genoma de RNA Bicamada lipídica

16 Conclusões

O vírus corona (COVID-19) se espalha em uma taxa alarmante em todo o mundo. O surto do vírus confrontou o mundo na saúde econômica, médica e pública infraestrutura. Idosos e pacientes imunocomprometidos também são suscetível aos impactos mortais do vírus. Atualmente, não há cura documentada para o vírus e nenhuma vacina foi criada, embora alguns protocolos de tratamento têm sido promissores, Portanto, o vírus pode ser controlado com estratégias de prevenção adequadas. Também, tentativas devem ser feitas para formular estratégias sistemáticas para evitar esse futuro surtos zoonóticos.

febre, tosse e expectoração (83). Portanto, os médicos devem estar atentos à possível ocorrências de manifestações clínicas atípicas para evitar a possibilidade de diagnóstico perdido. Adiantado a capacidade de transmissão do SARS-CoV - 2 foi considerada semelhante ou ligeiramente superior ao SARS-CoV, refletindo que poderia ser controlado apesar da transmissibilidade moderada a alta (84).

Relatórios crescentes de SARS-CoV-2 em esgoto e as águas residuais justificam a necessidade de mais investigações devido à possibilidade de transmissão fecal-oral. SARS-CoV-2 presente em ambientes de compartimentos como solo e água finalmente terminarão acima nas águas residuais e na lama de água de esgoto do tratamento de plantas (328). Portanto, temos que reavaliar o tratamento atual das águas residuais e da lama de água de esgoto, e introduzir técnicas avançadas que são específicos e eficazes contra o SARS-CoV-2. Uma vez que há derramamento ativo de SARS-CoV-2 nas fezes, a prevalência de infecções em um grande população pode ser estudada usando águas residuais epidemiologia. Recentemente, transcrição reversa-PCR quantitativo (RT-qPCR) foi usado para enumerar as cópias do RNA SARS-CoV-2 concentraram-se de águas residuais coletadas de um tratamento de águas residuais, planta(327). Os números de cópia de RNA viral calculados determinando o número de indivíduos infectados. Os estágios iniciais do surto, apenas leves para os sintomas foram notados nos pacientes que são infectados por transmissão de humano para humano (14). As tendências iniciais sugeriram que a mortalidade associada ao COVID-19 foi menor do que o de surtos anteriores de SARS (101). Atualizações obtidas de países como China, Japão, Tailândia, e a Coreia do Sul indicou que o COVID-19, nos pacientes apresentaram manifestações relativamente leves em comparação para aqueles com SARS e MERS (4). Independentemente do tipo coronavírus, células imunes, como mastócito, que estão presentes na submucosa do sistema respiratório, o trato e a cavidade nasal são considerados os principais barreiras contra este vírus (92). Avançado em profundidade análise do genoma identificou 380 aminoácidos substituídos entre as sequências de aminoácidos de SARS-CoV-2 e o SARS/SARS-como coronavírus. Essas diferenças no aminoácido, sequências podem ter contribuído para a diferença

na divergência patogênica do SARS-CoV-2 (16). Mais pesquisas são necessárias para avaliar a possível diferenças no tropismo, patogênese e transmissão deste novo agente associado a esta mudança na sequência de aminoácidos. Com a corrente de surto de COVID-19, há uma expectativa de aumento significativo no número de publicações estudos sobre esse coronavírus emergente, como ocorreu com SARS e MERS (117).

SARS-CoV-2 invade o parênquima pulmonar, resultando em inflamação intersticial grave do pulmão. Isso é evidente na tomografia computadorizada (TC) imagens como opacidade de vidro fosco nos pulmões. Presente a lesão inicialmente envolve um único lobo, mas depois expande-se para múltiplos lobos pulmonares (118). A avaliação histológica de amostras de biópsia pulmonar obtido de pacientes infectados com COVID-19 revelou dano alveolar difuso, fibromixóide celular, exsudados, formação de membrana hialina e descamação de pneumócitos, indicativo de aguda síndrome do desconforto respiratório (119). Também foi descoberto que os pacientes infectados com SARS-CoV-2 frequentemente tiveram linfocitopenia com ou sem leucócitos anormais, grau de linfocitopenia dá uma ideia sobre o prognóstico da doença, como se vê positivamente correlacionado com a gravidade da doença (118). As mulheres grávidas são consideradas de maior risco de ser infectado pela COVID-19. Os coronavírus pode causar resultados adversos para o feto, como restrição de crescimento intrauterino, aborto espontâneo, parto prematuro e morte perinatal.

No entanto, a possibilidade transmissão materno-fetal de intra-uterino (transmissão vertical) de CoVs é baixo e não foi visto durante o Surto de SARS - ou MERS-CoV (120). Entretanto, Síndrome da diarreia aguda dos suínos coronavírus (SADS-CoV) foi identificado pela primeira vez em leitões tendo enterite grave e pertence ao gênero Alfacoronavírus (106). O surto foi associado a considerável mortalidade em escala de leitões (24.693 mortes) em quatro fazendas na China (134). O vírus isolado dos Leitões foi quase idêntico e tinha 95% de similaridade genômica com morcego ferradura (espécie *Rhinolophus*) coronavírus Hku2, sugerindo uma origem morcego do vírus porco (106, 134, 135). Também é imperativo notar que o Surto de SADS-CoV começou na província de Guangdong, perto da localização da origem da pandemia de SARS (134). Antes deste surto, não se sabia que os porcos estar infectado com coronavírus de origem morcego. Presente indica que o coronavírus de origem morcego saltou para porco quebrando a barreira da espécie. O próximo passo do esse salto pode não acabar bem, já que os porcos são considerado o recipiente de mistura para vírus influenza A devido à sua capacidade de ser infectado por humanos e vírus da gripe aviária a (136). Da mesma forma, eles podem atuar como o recipiente de mistura para coronavírus, uma vez que estão em contato frequente com humanos e várias espécies de vida selvagem. Além disso, os porcos também são suscetíveis a infecção por SARS-CoV e MERS-CoV humanos, tornando este cenário um pesadelo (109, 137).

Alto valor comercial, uma vez que são usados em Medicina Tradicional Chinesa (MTC). Portanto, o o manuseio de morcegos para fins comerciais representa um risco considerável de transmissão de CoV zoonótico epidêmicos (139). Devido ao possível papel desempenhado pela fazenda e animais selvagens na infecção por SARS-CoV-2, a OMS, em seu novo relatório de situação do coronavírus (COVID-19), recomendado para evitar contato desprotegido com animais de fazenda e selvagens (25). Directo-mercados de animais, como o de Guangdong, China, fornece uma configuração para coronavírus de animais para amplificar e ser transmitido para novos hosts, como lugar crítico para a origem do romance zoonótico, doenças e tem enorme saúde pública significado em caso de surto. Os morcegos são os reservatórios para vários vírus; portanto, o papel dos morcegos no presente surto não pode ser descartado (140). Em um estudo qualitativo realizado para avaliar os fatores de risco zoonóticos entre comunidades rurais do sul da China, o frequente interações humano pra animal juntamente com os baixos níveis de biossegurança ambiental que foi identificada como riscos significativos para o surgimento do zoonótico doença nas comunidades locais (141, 142). A análise de sequência abrangente dos resultados dos estudos relacionados ao SARS-CoV-2 as cargas virais refletem a replicação ativa desse vírus em trato respiratório superior e viral prolongado derramamento após os sintomas desaparecerem, incluindo via fezes. Assim, a definição de caso atual precisa ser atualizado junto com uma reavaliação das estratégias a ser adotado para restringir o SARS-CoV-2 propagação do surto (248). Em alguns casos, estudos a carga viral de SARS-Cov-2 também foram uteis recomendar medidas de precaução ao manusear amostras específicas, por exemplo, fezes. Em uma pesquisa recente de 17 casos confirmados de infecção por SARS-CoV-2 com dados disponíveis (representando os dias 0 a 13 após o início), amostras de fezes de nove casos (53%; dias 0 a 11 após o início) foram positivos na análise RT-PCR. Embora as cargas virais fossem menores do que as de

amostras respiratórias (intervalo, 550 cópias por ml a $1,21 \times 10^5$ cópias por ml), isso tem implicações de biossegurança essenciais (151). As 18 amostras de SARS-CoV-2-positivo de pacientes em Cingapura que viajaram de Wuhan para Cingapura mostrou a presença de RNA viral em fezes e sangue total, mas não na urina em tempo real RT-PCR (288). Além disso, Novas infecções do SARS-CoV-2 foram detectadas em uma variedade de amostras, como líquido de lavagem broncoalveolar, a importância da higiene frequente e boa das mãos e as práticas de saneamento precisam receber a devida ênfase (249-252). A pesquisa exploratória futura precisa ser conduzido no que diz respeito à transmissão fecal-oral de SARS-CoV-2, juntamente com o foco em investigações ambientais para descobrir se este vírus poderia permanecer viável em situações e atmosferas, facilitando rotas de transmissão tão potentes. A correlação das concentrações fecais de RNA viral com a gravidade da doença precisa ser determinada, juntamente com avaliações dos sintomas gastrointestinais e a possibilidade de detecção fecal de RNA SARS-CoV-2 durante o período de incubação da COVID-19 ou fases de convalescença da doença (249-252).

As técnicas de amostragem do trato respiratório inferior, como o líquido de lavagem broncoalveolar aspirado, são considerados os materiais clínicos ideais, em vez de o esfregaço da garganta, devido à sua maior taxa positiva em o teste do ácido nucleico (148). O diagnóstico de COVID-19 pode ser feito usando amostras coletadas do trato respiratório superior, usando nasofaringe e esfregaços orofaríngeos. No entanto, essas técnicas são associadas a riscos desnecessários aos cuidados de saúde dos trabalhadores devido ao contato próximo com pacientes (152). Da mesma forma, um único paciente com alta carga viral foi relatado para contaminar uma sala de endoscopia inteira por a eliminação do vírus, que pode permanecer viável para o principal problema associado a este kit de diagnóstico é que funciona apenas quando o sujeito do teste tem um ativo, limitando seu uso aos estágios iniciais de infecção. Vários laboratórios ao redor do mundo são atualmente desenvolvendo testes de diagnóstico baseados em anticorpos contra SARS-CoV-2 (157). CT peito é uma ferramenta de diagnóstico ideal para identificação de pneumonia viral. A sensibilidade do peito, A TC é muito superior à da triagem de raios-X. Os achados de TC de tórax associados à COVID-19-os pacientes infectados incluem manchas peculiares, infiltração que mais tarde progride para vidro moído opacidades (158). Manifestações precoces da COVID-19 a pneumonia pode não ser evidente na radiografia de tórax. Em tais situações, uma TC de tórax, o exame pode ser realizado, pois é considerado altamente específico para pneumonia COVID-19 (118). Os pacientes com pneumonia COVID-19 serão exibidos a opacidade típica do vidro moído em seu peito (154). Os pacientes infectados com COVID-19 tinha níveis elevados de angiotensina 2 no plasma. O nível de angiotensina 2 foi encontrado linearmente associada à carga viral e lesão pulmonar, indicando seu potencial como biomarcador diagnóstico (121). As anormalidades de imagem de TC de tórax associadas a pneumonia COVID-19 também foi observada mesmo em pacientes assintomáticos. Essas anormalidades desenvolvidas para detecção rápida e colorimétrica deste vírus (354). RT-LAMP serve como um simples, rápido, e método de diagnóstico sensível que não requer equipamento sofisticado ou pessoal qualificado (349). Um painel interativo baseado na web para rastreamento do SARS-CoV-2 em um modo em tempo real foi projetado (238). Um ponto baseado em casa integrado ao smartphone-ferramenta de teste de cuidados (POCT), um POCT baseado em papel combinado com a lâmpada, é um ponto-de-cuidado útil diagnóstico (353). Um identificação sobre testes moleculares baseados em POCT, usando nucleico isotérmico, a tecnologia da amplificação ácida, foi projetada como um teste de ponto de atendimento para detecção rápida de SARS-CoV-2 em apenas 5 min (344). Um CRISPR-baseada SHERLOCK (enzimática específica de alta sensibilidade desbloqueio de repórter) diagnóstico para detecção rápida de SARS-CoV-2 sem a exigência de especializado, a instrumentação foi relatada como muito útil no diagnóstico clínico da COVID-19 (360). O ensaio lateral CRISPR-Cas12-baseado do fluxo igualmente foi desenvolvido para detecção rápida de SARS-CoV-2 (346). Inteligência Artificial, por meio de um-modelo de aprendizagem profunda dimensional, tem sido desenvolvido para diagnóstico sensível e específico de COVID-19 via imagens CT (332). Acompanhamento e mapeamento da incidência crescente cotações. surtos de doenças. propagação comunitária. Proteínas sem a presença de proteína S não conferir qualquer proteção perceptível, com a ausência de anticorpos séricos detectáveis neutralizantes de SARS-CoV (170). Locais determinantes antigênicos presentes em S e N proteínas estruturais do SARS-CoV-2 podem ser exploradas como candidatos a vacinas adequados (294). Na População asiática, S, E, M E N proteínas da SARS-CoV-2 está sendo direcionado para o desenvolvimento de subunidade de vacinas contra COVID-19 (295). A identificação da região imunodominante entre as subunidades e domínios da proteína S é fundamental para o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o

coronavírus. O domínio C-terminal do S1, a subunidade é considerada a região imunodominante de a proteína S do deltacoronavírus suíno (171). Da mesma forma, mais investigações são necessárias para determinar as regiões imunodominantes da SARS-CoV-2 para facilitar o desenvolvimento da vacina. No entanto, nossas tentativas anteriores de desenvolver uma vacina universal que é eficaz para ambos SARS-CoV e MERS-CoV baseados em epítipo de semelhança de células T, apontando a possibilidade de co-reatividade entre os coronavírus (172). Isso pode ser possível graças a potenciais alvos de vacina selecionados, isso é comum a ambos os vírus. SARS-CoV-2 tem relatado que está intimamente relacionado ao SARS-CoV (173, 174). Portanto, conhecimento e compreensão de regiões de risco. É derivado de um vivo atenuado estirpe de *Mycobacterium bovis*. Atualmente, três novos ensaios clínicos foram registrados para avaliar o papel protetor da vacinação BCG contra SARS-CoV-2 (363). Recentemente, um estudo de coorte foi realizado para avaliar o impacto da vacinação BCG infantil em taxas de positividade de PCR COVID-19. Entanto, a vacinação BCG infantil foi considerada associado a uma taxa de teste COVID-19-positivo resultados semelhantes aos do grupo não vacinado (364). Mais estudos são necessários para analisar se a vacinação BCG na infância pode induzir efeitos protetores contra COVID-19 na idade adulta. Estudos genéticos populacionais realizados em 103 os genomas, identificaram que o vírus SARS-CoV-2 tem evoluiu para dois tipos principais, L e S. Entre os dois tipos, espera-se que o tipo L seja o mais prevalente (~70%), seguido pelo tipo S (~30%) (366). Esta descoberta tem um impacto significativo em nossa corrida para desenvolver uma vacina ideal, uma vez que a vacina, deve atingir ambas as cepas a serem consideradas eficaz. Atualmente, as diferenças genéticas entre os tipos L e S são muito pequenos e podem não afetar a resposta imune. No entanto, podemos esperar outras variações genéticas nos próximos dias que podem levar ao surgimento de novas cepas (367). vacina que pode produzir anticorpos reativos cruzados

No entanto, o sucesso de tal vacina depende muito sobre sua capacidade de fornecer proteção não apenas contra versões atuais do vírus, mas também as que são prováveis que surjam no futuro. Isso pode ser conseguido através da identificação de anticorpos que podem reconhecer epítopos relativamente conservados que são mantidos como tal mesmo após a ocorrência de considerável variações (362). Embora várias ensaios clínicos estão sendo realizados em todo o mundo, as mulheres grávidas foram completamente excluídas a partir desses estudos. As mulheres grávidas são altamente vulneráveis a doenças emergentes, como COVID-19 devido a alterações no sistema imunológico e outros sistemas fisiológicos que estão associados a gravidez. Portanto, no caso de sucesso de desenvolvimento de vacinas, mulheres grávidas não receberão acesso às vacinas (361). Portanto, é recomenda-se que as mulheres grávidas sejam incluídas em ensaios de vacina em curso, desde que bem sucedido, a vacinação na gravidez protegerá a mãe, feto e recém-nascido. Os efeitos imunológicos heterólogos induzidos por *Bacillus Calmette Guérin* (BCG) a vacinação é uma estratégia promissora para controlar a pandemia do COVID-19 e requer mais investigações. BCG é uma vacina amplamente utilizada contra a tuberculose em alta-administração da base recombinante de adenovírus, a vacina em camundongos BALB/c foi encontrada para induzir longa-imunidade neutralizante duradoura contra Mers spike, vírus pseudotipado, caracterizado pela indução de IGG sistêmico, IgA secretora e residente pulmona, respostas de células T de memória (177). Imunoinformática, métodos foram empregados para todo o genoma triagem de potenciais alvos de vacinas entre os diferentes imunógenos de MERS-CoV (178). Proteína N e os potenciais epítopos de células B de MERS-A proteína CoV e foi sugerida como alvos imunoprotetores que induzem células T e respostas de anticorpos neutralizantes (178, 179). O esforço colaborativo dos pesquisadores de Rocky Mountain Laboratories e Universidade de Oxford está projetando um adenovírus de chimpanzé-vetorizado, vacina para combater a COVID-19 (180). Coligação para inovações de Preparação para epidemias (CEPI) tem três programas iniciados para projetar SARS-CoV-2 vacinas (181). CEPI tem um projeto colaborativo com a Inovio para projetar uma vacina de DNA MERS-CoV, isso poderia potencializar a imunidade efetiva. CEPI e a Universidade de Queensland está projetando uma plataforma molecular da vacina da braçadeira para MERS-CoV e outros patógenos, o que poderia ajudar no mais fácil para a identificação de antígenos pelo sistema imunológico, (18 GEPI também financiou Moderna para desenvolver um alvo explorando simulações dinâmicas moleculares, avaliando sua interação com o major correspondente de moléculas complexas da classe I da histocompatibilidade. Ele potencialmente induzir respostas imunes (176). A vacina recombinante pode ser projetada usando o vírus da raiva (RV) como um vetor viral. RV pode ser feito para expressar a proteína MERS-CoV S1 em sua superfície de modo que uma resposta imune é induzida contra MERS-CoV. As vacinas baseadas em vetores RV contra MERS-CoV

pode induzir uma resposta mais rápida do anticorpo assim como mais altos graus de imunidade celular do que o Gram-positivo matriz enhancer (GEM) baseado em vetor de partículas vacina. No entanto, este último pode induzir uma resposta de anticorpos em doses mais baixas (167). Assim, o grau de respostas imunes humorais e celulares produzido por tais vacinas depende do vetor usado.

Vacinas duplas têm se tornado mais populares recentemente. Entre eles, o baseado no vírus da raiva, plataforma de vacina vetorizada é usada para desenvolver vacinas contra doenças infecciosas emergentes. A Vacina dupla desenvolvida a partir do vírus da raiva inativando partículas que expressam o domínio MERS-CoV S1 de proteína S foi encontrada para induzir respostas imunes para ambos MERS-CoV e vírus da raiva. Os vacinados foram encontrados para ser completamente protegidos de desafio com MERS-CoV (169). Outras doenças virais emergentes. Várias terapêuticas e estratégias preventivas, incluindo vacinas, imunoterapêuticos, e medicamentos antivirais, foram explorado contra os surtos anteriores de CoV (SARS-CoV e MERS-CoV) (8, 104, 164-167). Essas opções valiosas já foram avaliadas por sua potência, eficácia e segurança, juntamente com vários outros tipos de pesquisa atual que irão alimentar nossa busca por agentes terapêuticos ideais contra COVID-19 (7, 9, 19, 21, 36). A principal causa de a indisponibilidade de aprovado e comercial, a indisponibilidade de aprovado e comercial vacinas, medicamentos e terapias para combater o SARS-CoV e MERS-CoV anteriores parecem dever a a menor atenção da biomedicina e empresas farmacêuticas, como esses dois CoVs fizeram não causa muito Caos, ameaça global e pânico como aqueles colocados pela pandemia de SARS-CoV-2 (19). Além disso, para tais situações de surto, os requisitos para vacinas e terapêuticas / medicamentos existe apenas por um período limitado, até que o surto seja controlar. A proporção da população humana infectado com SARS-CoV e MERS-CoV também foi muito mais baixo em todo o mundo, não conseguindo atrair drogas e fabricantes e produtores de vacinas. Assim, no momento em que um medicamento ou vacina eficaz é projetado contra tais surtos de doenças, o vírus teria sido controlado adotando apropriado e restrito. Os ensaios oferecem alta precisão no diagnóstico de SARS-CoV-2, mas a taxa atual de spread limita seu uso devido à falta de Kits de ensaio de diagnóstico. Sero resultado adicional na transmissão extensiva de COVID-19, uma vez que apenas uma parte dos casos suspeitos podem ser diagnosticado. Em tais situações, o convencional ensaios sorológicos, como ligados a enzimas, ensaio imunoabsorvente (ELISA), que são específicos para os anticorpos IgM e IgG COVID-19 podem ser usados como uma alternativa de alto rendimento (149). Atualmente, não há kit de diagnóstico disponível para detectar a SARS-CoV-2 Anticorpo (150). Os perfis específicos de anticorpos de pacientes com COVID-19 foram analisados, e foi descoberto que o nível IGM durou mais de 1 mês indicando um estágio prolongado de replicação do vírus em Pacientes infectados com SARS-CoV-2. Os níveis de IGM foram encontrados para aumentar apenas nos estágios posteriores da doença. Estes resultados indicam que os perfis de anticorpos de SARS-CoV-2 e SARS-CoV foram semelhantes (325). Essas descobertas podem ser utilizadas para o desenvolvimento de testes diagnósticos específicos contra COVID-19 e pode ser usado para triagem rápida. Mesmo que os kits de teste de diagnóstico já estejam disponíveis para detectar as sequências genéticas de SARS-CoV-2 (95), sua disponibilidade é uma preocupação, pois o número dos casos de COVID-19 está disparando (155, 157). O principal problema associado a este kit de diagnóstico em pacientes assintomáticos. Essas anormalidades são foco do progresso inicial unilateral para difuso bilaterais de vidro moído e ainda mais progresso ou coexistir com consolidação pulmonar, mudanças dentro de 1 a 3 semanas (159). O papel desempenhado por radiologistas no cenário atual é muito importante. Os Radiologistas podem ajudar no início do diagnóstico de anormalidades pulmonares associadas a Pneumonia COVID-19. Eles também podem ajudar na avaliação da gravidade da doença, identificando sua progressão para síndrome aguda de desconforto respiratório e a presença de infecções bacterianas secundárias (160). Mesmo que a TC de tórax seja considerada uma ferramenta de diagnóstico essencial para COVID-19, o uso extensivo de TC para fins de triagem nos indivíduos suspeitos podem estar associados a uma relação risco-benefício desproporcional devido ao aumento da exposição à radiação, bem como aumento do risco de cruz-infeccao. Portanto, o uso de TC para diagnóstico precoce da infecção por SARS-CoV-2 em grupos de alto risco deve ser feito com muita cautela (292). Mas recentemente, outros diagnósticos avançados têm foi projetado e desenvolvido para a detecção de SARS-CoV-2 (345, 347, 350-352). Inversa isotérmica mediada por loop transcricional a amplificação (RT-LAMP), a saber, iLACO, foi desenvolvido para detecção rápida e colorimétrica destas amostras obtidas de vias respiratórias inferiores. Portanto, com base na carga viral, podemos rapidamente avaliar a progressão da infecção (291). Além de todas as descobertas acima,

sequenciamento e a filogenética é crítica na identificação correta e confirmação do agente viral causador e útil para estabelecer relações com anteriores isolados e sequências, bem como saber, especialmente durante uma epidemia, o nucleotídeo e o aminoácido mutantes mutações e a divergência molecular. Rápido desenvolvimento e implementação de testes de diagnóstico contra novas doenças emergentes como COVID-19 apresentar desafios significativos devido à falta de recursos e limitações logísticas associadas a um surto (155).

A infecção por SARS-CoV-2 também pode ser confirmada por isolamento e cultura. O epitelial das vias aéreas humanas, a cultura celular foi considerada útil no isolamento SARS-CoV-2 (3). O controle eficiente de um o surto depende do diagnóstico rápido da doença. Recentemente, em resposta ao surto COVID-19, primeiro passo quantitativo em tempo real reverso, foram desenvolvidos ensaios de transcrição-PCR que detectam as regiões ORF1b E N do SARS-CoV-2 genoma (156). Esse ensaio foi encontrado para alcançar a detecção rápida de SARS-CoV-2. Ácido nucleico-baseado em ensaios oferecido sem alta precisão no diagnóstico de SARS-CoV-2.

A eliminação do vírus, que pode permanecer viável para pelo menos 3 dias e é considerado um grande risco para os pacientes não infectados e profissionais de saúde (289). Recentemente, verificou-se que os cotonetes anais deram mais resultados positivos do que cotonetes orais nos estágios posteriores de infecção (153). Portanto, os médicos devem ser cautelosos ao descarregar qualquer paciente infectado com COVID-19 com base nos resultados negativos do teste de swab oral devido ao possibilidade de transmissão fecal-oral. Mesmo as cargas virais em amostras de fezes foram encontradas para ser menos do que as amostras respiratórias, estritas, as medidas de precaução devem ser seguidas enquanto as manipulações de amostras de fezes de COVID-19 suspeitas ou pacientes infectados (151). Crianças infectadas com SARS-CoV-2 experimenta apenas uma forma leve de doença e recupere imediatamente após o tratamento. Foi recentemente descoberto que amostras de fezes de SARS-CoV-2 em crianças infectadas que deram cotonete negativo na garganta, os resultados foram positivos dentro de dez dias de resultados negativos. Isso pode resultar na fecal-oral transmissão de infecções por SARS-CoV-2, especialmente em crianças (290). Portanto, para evitar o fecal-oral, a transmissão de SARS-CoV - 2, pacientes infectados com covid-19 só devem ser considerados negativos quando eles testam negativo para SARS-CoV-2 nas fezes por exemplo. Amostras, como líquido de lavagem broncoalveolar, escarro, cotonetes nasais, escova de fibrobroncoscópio amostras de biópsia, esfregaços faríngeos, fezes e sangue (246). A presença de SARS-CoV-2 em amostras fecais tem colocado graves preocupações de saúde pública. Além para a transmissão direta ocorrendo principalmente via gotículas de espirros e tosse, outras rotas, tais como excreção fecal e ambiental e fomite contaminação, estão contribuindo para transmissão e propagação (249 252). Excreção Fecal também foi documentado para SARS-CoV e MERS-CoV, juntamente com o potencial de permanecer viável em situações que auxiliam na transmissão fecal-oral. Assim, o SARS-CoV-2 tem todas as possibilidades de transmissão através deste modo. Transmissão Fecal-oral da SARS-CoV-2, particularmente em regiões com baixos padrões de higiene e falta de saneamento, pode ter grave consequências no que diz respeito à alta disseminação deste Virus. Etanol e desinfetantes contendo cloro ou alvejante são eficazes contra coronavírus (249-252). As precauções apropriadas precisam ser seguido estritamente ao manusear as fezes dos pacientes infectado com SARS-CoV-2. Materiais do Biowaste e o esgoto dos hospitais deve ser adequado e desinfetado, tratado e descartado adequadamente. A importância da higiene frequente e boa das mãos, sinais e sintomas mínimos (82). Outro estudo, conduzido na Coreia do Sul, relacionado ao SARS-CoV-2, carga viral, opinou que a cinética SARS-CoV-2 era significativamente diferente dos relatados anteriormente de Infecções por CoV, incluindo SARS-CoV (253). A transmissão SARS-CoV-2 pode ocorrer no início do vírus, fase de infecção; assim, diagnosticar casos e tentativas Isolamento para este vírus garantem estratégias diferentes do que aqueles necessários para combater o SARS-CoV. Estudos são necessários para estabelecer qualquer correlação entre SARS-CoV-2 carga viral e vírus cultivável. Considerar pacientes com menos ou nenhum sintoma, juntamente contendo RNA viral detectável modesto no orofaringe por 5 dias, indica a exigência de dados para avaliar a transmissão do dinâmica e atualização dos procedimentos de triagem em clínicas (92). Infectados por seres humanos. No entanto, evidências de gato-para-a transmissão humana está faltando e requer estudos posteriores (332). Em vez de esperar por firmar mais provas sobre a transmissão de animais para humanos, as medidas preventivas necessárias são aconselhadas, também como seguir as práticas de distanciamento social entre animais de companhia de diferentes famílias (331). Uma das principais empresas de diagnóstico veterinário, IDEXX, realizou testes em larga escala para COVID-19 em espécimes coletados de cães e gato. No entanto, nenhum dos testes

acabou sendo positivo (334). Em um estudo realizado para investigar o potencial de diferentes espécies animais para atuar como o intermediário hospedeiro de SARS-CoV-2, verificou-se que ambos os furões e os gatos podem ser infectados por inoculação experimental do vírus. Além disso, gatos infectados com eficiência transmitiram a doença a gatos ingênuos (329). A infecção SARS-CoV-2 é subsequente transmissão em furões foram encontrados para recapitular os aspectos clínicos COVID-19 em humanos. Os furões infectados também tem varias rotas de derramamento do vírus, como saliva, nasal, lavagens, fezes e urina, pós-infecção, tornando-os um modelo animal ideal para estudar doenças transmissíveis (337). A inoculação Experimental foi também feito em outras espécies animais e descobriu que os cães têm baixa suscetibilidade, enquanto as galinhas, (96,7%) e genes S (90,4%). O RBD da proteína S em CoV isolado de pangolim era quase idêntico (uma diferença de aminoácidos) para a do SARS-CoV-2. Uma comparação dos genomas sugere uma recombinação entre vírus do tipo Pangolim-CoV com o vírus do tipo bat-CoV-RaTG13. Tudo isso sugere o potencial dos pangolins para atuar como o hospedeiro intermediário do SARS-CoV-2 (145).

Interações humano-vida selvagem, que são aumentados no contexto das mudanças climáticas (142), são considerados de alto risco e responsável pela emergência de SARS-CoV. COVID-19 também é suspeita de ter um modo de origem semelhante. Assim, para evitar a ocorrência de outro zoonótico Transborde (1), esforços coordenados exaustivos são necessário para identificar os patógenos de alto risco abrigados por populações de animais selvagens, realizando vigilância entre as pessoas que são suscetíveis ao zoonótico transborde eventos (12), e para melhorar a biossegurança medidas associadas ao comércio de animais selvagens (146). Os estudos de vigilância sorológica realizados nas pessoas que vivem nas proximidades de cavernas de morcegos, identificou a confirmação sorológica da SARS-CoVs relacionados em humanos. Pessoas que vivem uma vida selvagem-interface humana, principalmente na China rural, são regularmente exposto a CoVs relacionados à SARS (147). Estes resultados não terão qualquer significado até que uma análise de sequência abrangente do genoma do RNA SARS-CoV-2 identificou que o CoV de Wuhan é um vírus recombinante do morcego coronavírus e outro coronavírus de origem desconhecida. A recombinação foi encontrada para acontecer dentro da glicoproteína de pico viral, que reconhece o receptor da superfície celular. Analise do genoma baseado no uso do códon identificou a cobra como o reservatório animal mais provável de SARS-CoV-2 (143). Ao contrário dessas descobertas, outra análise do genoma propôs que o genoma de SARS-CoV-2 é 96% idêntico ao coronavírus morcego, refletindo sua origem dos morcegos (63). Envolvimento de materiais derivados de morcegos em causar a corrente de surto não pode ser descartado. Alto risco está envolvido na produção de materiais derivados de MTC práticas envolvendo o manuseio de morcegos selvagens. O uso de morcegos para práticas de MTC continuará sendo grave risco para a ocorrência de coronavírus zoonótico epidemias no futuro (139). Além disso, os pangolins estão em perigo espécies de animais que abrigam uma grande variedade de vírus, incluindo coronavírus (144). O coronavírus isolado de Pangolinas malaias (*Manis javanica*) mostrou uma identidade de aminoácidos muito alto com COVID-19 Em E (100%), M (98,2%), N (96,7%) e genes S (90,4%). O RBD da proteína S é apenas uma questão de tempo antes de outro zoonótico o coronavírus resulta em uma epidemia saltando a chamada barreira de espécies (287). O espectro hospedeiro do coronavírus aumentou quando um novo coronavírus, a saber, SW1, foi reconhecido no tecido hepático de uma baleia beluga em cativeiro (*Delphinapterus leucas*) (138). Nas últimas décadas, vários novos coronavírus foram identificados a partir de diferentes espécies animais. Os morcegos podem abrigar estes vírus sem manifestar qualquer doença clínica, mas são persistentemente infectados (30). Eles são os únicos mamíferos com capacidade de voo Auto-Motorizado, que lhes permite migrar longas distâncias, ao contrário mamíferos terrestres. Os morcegos são distribuídos em todo o mundo e também representam cerca de um quinto de todos as espécies de mamíferos (6). Isso os torna o hospedeiro ideal do reservatório para muitos agentes virais e também a fonte do romance coronavírus que ainda não foram identificados. Tem se tornado uma necessidade para estudar a diversidade do coronavírus na população de morcegos para prevenir futuros surtos que podem comprometer a pecuária e a saúde pública. Os surtos repetidos causados pela origem do morcego, o coronavírus apela para o desenvolvimento de estratégias de vigilância molecular para estudar Betacoronavírus entre animais (12), especialmente na família *Rhinolophus bat* (86). Morcegos chineses têm alto valor comercial, uma vez que são usados em aminotransterase, bilirrubina e, especialmente, D-dímero (244). Pacientes de meia-idade e idosos com doenças crônicas, especialmente pressão alta e diabetes, foram encontrados para ser mais suscetível a insuficiência respiratória e, portanto, teve pior prognostico. Fornecer suporte respiratório

no início dos estágios melhoraram o prognóstico da doença e facilitaram a recuperação (18). A ARDS na COVID-19 deve-se a ocorrência de tempestades de citocinas que resultam em resposta imune exagerada, reguladora imunológica, desequilíbrio da rede e, finalmente, falha em múltiplos órgãos (122). Além do exagerada resposta inflamatória observada em pacientes com Pneumonia COVID-19, a célula epitelial do ducto biliar e os hepatócitos derivados regulam a expressão de ACE2 em tecido hepático por proliferação compensatória que pode resultar na lesão do tecido hepático (123). coronavírus em animais e

Coronavírus em vínculos animais e zoonóticos - um breve ponto de vista

O coronavírus pode causar doenças em várias espécies de animais domésticos e selvagens, bem como humanos (23). As diferentes espécies animais que estão infectadas com CoV incluem cavalos, camelos, gado, suínos, cães, gatos, roedores, pássaros, furões, visons, morcegos, coelhos, cobras e vários outros animais selvagens (20, 30, 79,).

Entanto, tem havido preocupação com o impacto do SARS-CoV-2 / COVID-19 sobre gravidez. Estudiosos mencionaram a probabilidade de a transmissão do útero do novo SARS-CoV-2 da COVID-19-mães infectadas para seus recém-nascidos na China com base, após o aumento dos níveis de anticorpos IgM e IgG e valores de citocinas no sangue obtido do recém-nascido lactentes imediatamente pós-parto; no entanto, RT-PCR falha ao confirmar a presença de SARS-CoV-2 no material genético dos bebês (283). Estudo Mostra que, pelo menos em alguns casos, parto prematuro e suas consequências estão associadas ao vírus. No entanto, alguns casos levantaram dúvidas para a probabilidade de transmissão vertical (240-243). A infecção por COVID-19 foi associada a pneumonia, e alguns desenvolveram síndrome de angústia (SDRA). A bioquímica do sangue índices, como albumina, lactato desidrogenase, C-proteína reativa, linfócitos (por cento) e neutrófilos (por cento) dão uma idéia sobre a doença gravidade na infecção por COVID-19 (121). Durante COVID-19, os pacientes podem apresentar leucocitose, leucopenia com linfopenia (244), hialbuminemia e aumento do lactato desidrogenase, aspartato transaminase, alanina aminotransferase, bilirrubina e, especialmente, Dímero D.

A transmissão também pode ocorrer diretamente do hospedeiro do reservatório para os humanos sem adaptações RBD. O coronavírus morcego que é atualmente em circulação mantém "equilibrado" Proteínas específicas de pico que facilitam a infecção humana sem a exigência de quaisquer mutações ou adaptações (105). Ao todo, diferentes espécies de morcegos carregam um grande número de coronavírus em todo o mundo (106). A plasticidade alta no uso do receptor, junto com a viabilidade da mutação adaptativa e recombinação, pode resultar em interespecies transmissão frequentes de coronavírus de morcegos para animais e humanos (106). A patogênese da maioria dos morcegos, são desconhecidos, pois a maioria desses vírus não são isolados e estudados (4). Ouriço coronavírus HKU31, um Betacoronavírus, foi identificado a partir de ouriços amur na China. Estudos mostram que os ouriços são o reservatório de Betacoronavírus, e há evidências de recombinação (107). As evidências científicas atuais disponíveis na infecção por MERS sugere que o reservatório, bem como a fonte animal de infecção MERS em humanos, é o dromedário camelos (97). Os camelos e dromedários infectados podem não mostram nenhum sinal visível de infecção, tornando difícil.

Mesmo que uma alta semelhança tenha sido relatada entre a sequência genômica do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e CoVs semelhantes a SARS, a análise comparativa reconheceu um tipo furina, local de clivagem na proteína SARS-CoV-2 s que é ausente de outros CoVs semelhantes ao SARS (99). O furin-como o site de clivagem deve desempenhar um papel na vida do vírus e patogenicidade da doença e pode até atuar como um alvo terapêutico para furin inibidor. A natureza altamente contagiosa da SARS-CoV-2 em comparação com o de seus antecessores pode ser o resultado de uma mutação estabilizadora que ocorreu o domínio endossomo-associado-proteína-como de proteína nsp2.

Da mesma forma, a mutação desestabilizadora perto do domínio da fosfatase das proteínas nsp3 no SARS-CoV-2 pode indicar um mecanismo potencial que diferencia-o de outros CoVs (100). Mesmo o CFR relatado para

COVID-19 é escasso em comparação com os anteriores SARS e MERS surtos, causou mais mortes do que SARS e Mers combinados (101). Possivelmente relacionado ao viral patogênese é o achado recente de um 832-exclusão de nucleotídeos (nt) em ORF8, que parece reduzir a aptidão replicativa do vírus e leva o atenuado fenótipos de SARS-CoV-2 (256). Coronavírus é o exemplo mais proeminente de um.

Coronavírus em humanos SARS, MERS e COVID-19

A infecção por coronavírus em humanos é comumente associado a doenças respiratórias leves a graves, com febre alta, inflamação grave, tosse e disfunção de órgãos internos que pode até levar a morte (92). A maioria dos coronavírus identificados causam o resfriado comum em humanos. No entanto, isso mudou quando o SARS-CoV foi identificado, pavimentando o caminho para formas graves da doença em humanos (22). Nossa experiência anterior com os surtos de outros coronavírus, como SARS e MERS, sugere que o modo de transmissão em COVID-19 Como principalmente transmissão humano-humano através do contato direto, gotículas e fomites (25). Estudos recentes têm demonstrado que o vírus pode permanecer viável para horas em aerossóis e até dias em superfícies; assim, a contaminação por aerossol e fomite pode ser potente na função de transmissão do SARS-CoV-2 (257). A resposta imune contra o coronavírus é vital para controlar e se livrar da infecção. Entanto, respostas imunológicas desajustadas podem contribuir para imunopatologia da doença, resultando em comprometimento da troca gasosa pulmonar. Compreender a interação entre CoVs e o sistema imunológico inato do hospedeiro pode iluminar nosso caminho.

A rota garante a introdução de vírus fecais negativos, resultados do teste de ácido nucleico como um dos critérios de alta em casos confirmados em laboratório de COVID-19 (326). A pandemia de COVID-19 não tem nenhum novos fatores, além do geneticamente único patógeno e um outro reservatório possível. Causa e o provável resultado futuro são apenas repetições de nossas interações anteriores com coronavírus fatais. A única diferença é o tempo de ocorrência e o distinção genética do patógeno envolvido. Mutações no RBD de CoVs facilitaram sua capacidade de infectar hosts mais novos, assim expandindo seu alcance para todos os cantos do mundo (85). Esta é uma ameaça potencial para a saúde de ambos animais e humanos. Estudos avançados usando Reconstrução filogeográfica Bayesiana identificada, a origem mais provável do SARS-CoV-2 como o morcego Coronavírus semelhante à SARS, circulando na Família Rhinolophus bat (86).

Análise filogenética de 10 genoma inteiro, sequências de SARS-CoV-2 mostraram que são relacionado a dois CoVs de origem bat, a saber, bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21, que foram relatados durante 2018 na China (17). Foi relatado que o SARS-CoV-2 foi confirmado para usar ACE2 como um receptor de entrada enquanto exibe um rbd semelhante.

sofrendo de novo SARS-CoV-2, com mais de 4.170.424 casos e 287.399 mortes em todo o mundo. Há uma necessidade urgente de uma campanha racional internacional contra as práticas alimentares pouco saudáveis da China, incentivar vendedores a aumentar higiene e práticas alimentares ou fechar o animal cru morto-vivo, mercados molhados. É necessário modificar as políticas alimentares a nível nacional e internacional para evitar mais ameaças de vida e consequências econômicas de qualquer pandemia emergente ou ressurgente devido ao fechamento, interação animal-humana (285).

Mesmo que indivíduos de todas as idades e sexos sejam suscetíveis à COVID-19, idosos com doenças crônicas, subjacente tem maior probabilidade de tornar-se gravemente infectado (80). Recentemente, indivíduos com infecção assintomática também foram encontrados para agir como fonte de infecção para indivíduos suscetíveis (81). Tanto o assintomático quanto o sintomático, os pacientes secretam cargas virais semelhantes, o que indica que a capacidade de transmissão de assintomática ou pacientes minimamente sintomáticos são muito altos. Assim, a transmissão do SARS-CoV-2 pode acontecer no início do curso da infecção (82). Clínica atípicas manifestações também foram relatadas em COVID-19 em que o único sintoma relatado foi fadiga. Esses pacientes podem não ter sinais respiratórios, com febre, tosse e expectoração (83). Portanto, os médicos

Na árvore filogenética não enraizada de diferentes betacoronavírus com base na proteína S, vírus sequências de diferentes subgêneros agrupadas em agrupamentos separados. Sequências SARS-CoV-2 de Wuhan e outros países exibiram um fechamento, relacionamento e apareceu em um único grupamento, (Figura 1). Os CoVs do subgênero Sarbecovírus apareceram em conjunto em SplitsTree e dividido em três sub-grupamentos, nomeadamente, SARS-CoV - 2, bat-SARS-like-CoV (bat-SL-CoV) e SARS-CoV (Fig. 1). No caso de outros subgêneros, como o Merbecovírus, todos as sequências agrupadas em um único grupamento enquanto em Embecovírus, diferentes espécies, composto por caninos CoVs respiratórios, COVs bovinos, CoVs equinos e cepa CoV humana (OC43), agrupada em um conjunto. Isolados no subgênero Nobecovirus e Verificou-se que o hibecovírus foi colocado separadamente longe de outros SARS-CoVs relatados, mas compartilhou uma origem do morcego.

CENÁRIO MUNDIAL ATUAL DE SARS-CoV-2

Este novo vírus, SARS-CoV-2, vem sob o subgênero Sarbecovírus da Ortocoronavirina subfamília e é totalmente diferente dos vírus

Prevenção [21, 30]

Como neste momento não há tratamentos aprovados para esta infecção, a prevenção é crucial. Varias propriedades deste vírus fazem prevenção difícil ou seja, não-características específicas da doença, a infectividade mesmo antes do início dos sintomas no período de incubação, transmissão de assintomática, pessoas, longo período de incubação, tropismo para superfícies mucosas, como a conjuntiva, duração prolongada da doença e transmissão mesmo depois da recuperação clínica.

Isolamento de confirmado ou suspeitos casos com doença leve em casa é recomendado. A ventilação em casa deve ser boa com a luz solar para permitir a destruição do vírus. Os pacientes devem ser solicitados a uma cirurgia simples, mascarar e praticar a higiene da tosse.

A consolidação. Também é anormal em pacientes assintomáticos / pacientes com nenhuma evidência clínica de menor envolvimento do trato respiratório. Na verdade, tomografias anormais foram usadas para diagnosticar COVID-19 em casos suspeitos com diagnóstico molecular negativo; muitos desses pacientes tiveram resultados positivos de testes moleculares em testes repetidos [22].

Diagnóstico Diferencial [21]

O diagnóstico diferencial inclui todos os tipos de infecções virais respiratórias [gripe, parainfluenza, respiratória vírus sincicial (RSV), adenovírus, metapneumovírus humano, não COVID-19 coronavírus], organismos atípicos (micoplasma, clamídia) e infecção bacteriana. Não é possível diferenciar o COVID-19 destas infecções clinicamente ou através da rotina de laboratório. Portanto com a epidemia se espalhando, o histórico de viagens se torna importante.

exponencialmente em outros países incluindo Coreia do Sul, Itália e Irã.

Dos infectados, 20% estão em estado crítico a condição, 25% se recuperaram, e 3310 (3013 na China e 297 em outros países) morreram [2]. Índia, que relatou apenas 3 casos até 2/3/2020, também viu um surto repentino nos casos. Em 3/5/2020, 29 casos haviam sido relatados; principalmente em Delhi, Jaipur e Um grão turistas italianos e seus contatos. Um caso foi relatado em um Indiano que viajou de volta de Viena e expôs um grande número de escolas, crianças em uma festa de aniversário em uma cidade. Muitos dos contatos destes casos foram colocados em quarentena. Esses números são possivelmente um subestimar os infectados e mortos devido a limitações de vigilância e testes. Embora o SARS-CoV-2 originado de Morcegos, O intermediário usado com base na experiência

com SARS e MERS.

Em um histórico de estudo de controle em pacientes com SARS, doentes tratados com lopinavi-ritonavir com ribavirina tiveram melhores resultados em comparação com os dados ribavirina isolada [15].

Na série de casos de 99 pacientes hospitalizados com infecção por COVID-19 de Wuhan, oxigênio foi dado a 76%, Não-ventilação invasiva em 13%, ventilação mecânica em 4%, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em 3%, renal contínua terapia de substituição (CRRT) em 9%, antibióticos em 71%, antifúngicos em 15%, glicocorticóides em 19% e intravenosos terapia com imunoglobulina em 27% [15]. Terapia Antiviral que consiste em oseltamivir, ganciclovir e lopinavir-ritonavir foi administrado a 75% dos paciente. A duração da ventilação não evasiva foi de 4-22 d [mediana 9 d]. dentes, máscara facial, alto fluxo nasal cânula (HFNC) ou não invasiva a ventilação é indicada. Ventilação mecânica e até mesmo extra corporal, o Suporte de oxigênio da membrana pode ser necessario terapia de substituição Renal pode ser necessário em alguns. Antibiotico e antifúngicos são necessários se com as infecções são suspeitas ou comprovadas. O papel dos corticosteróides não é comprovado; enquanto o consenso internacional atual e que defendem contra o seu uso, As Diretrizes chinesas recomendam terapia de curto prazo com baixa a-doses moderadas de corticosteróides em COVID-19 ARDS [24, 25]. Pormenorizar Diretrizes para cuidados intensivos, gestão para COVID-19 foi publicado pela OMS [26]. Há, como de agora, nenhum tratamento aprovado para COVID-19. Medicamentos antivirais como ribavirina, lopinavir-ritonavir têm usado com base na experiência com SARS e MERS. Em um histórico de gripe pandêmica onde os pacientes estavam pedindo para retomar o trabalho / escola uma vez afebrile por 24 horas ou por dia 7 de doença. Testes moleculares negativos não foram pré-requisito para a descarga. A nível comunitário, as pessoas devem evitar áreas lotadas e adiar viagens não essenciais para lugares com transmissão contínua. É solicitado a praticar tosse higiene tossindo na manga / Tecido em vez de mãos e Prática mão e higiene frequentemente a cada 15-20 min. Pacientes com sintomas respiratórios devem ser solicitados a usarem máscaras cirúrgicas. O uso de máscara por pessoas saudáveis em lugares públicos não mostraram proteger contra infecções virais respiratórias e atualmente não é recomendado por QUELQUER UM. Na China, o público foi convidado a usar máscaras em público e especialmente em lugares lotados e reuniões em grande escala são proibidas (parques de entretenimento etc). A China também é prevê a possibilidade de outro surto, como previsto por Fan et al. (6). De fato, o surto atual causado por SARS-CoV-2 (COVID-19) era esperado. Semelhante aos surtos anteriores, o o surto atual também será contido em breve. No entanto, a verdadeira questão é como estamos planejando combater a próxima epidemia de CoV zoonótica que é provável ocorrer nos próximos 5 a 10 anos ou até mais cedo (Figo. 7).

4. 2 replicação Viral

Normalmente, a replicação do coronavírus ocorre dentro do citoplasma e está intimamente associado a retículo endoplasmático e outras células organelas de membrana. Coronavírus humanos são pensados para invadir células, principalmente através de receptores diferentes. Para 229E e OC43, amino peptidase-N (AP-N) e um ácido siálico contendo o receptor, respectivamente, era conhecido por funcionar neste papel. Depois que o vírus entra na célula hospedeira e o processo de desenrolamento ocorre, o genoma é transcrito e, em seguida, traduzido. A característica da replicação é que todos mRNAs formam um grupo fechado otypical 3'extremidades; apenas as porções especiais das extremidades 5' são traduzidos. No total, cerca de 7 mRNAs são produzidas. Os códigos mRNA mais curtos e os outros podem expressar a síntese de outro segmento do genoma para nucleoproteína. Na célula membrana, essas proteínas são coletadas e o RNA genômico é iniciado como uma partícula madura tipo pela fluorescência da pilha interna membrana.^{22, 23}

5 patogênese

Os coronavírus são extremamente precisos e maduro na maioria das células epiteliais das vias aéreas como observado através de ambos *in vivo* e *in vitro*. (parques de entretenimento etc). A China também é considerando a introdução de legislação para proibir a venda e negociação de animais selvagens [32]. A resposta internacional foi dramático. Inicialmente, havia enormes restrições de viagem à China e às pessoas retornando da China / evacuado. A China está sendo avaliada para sintomas, isolados e testados para COVID-19 para 2 semanas mesmo que assintomático. No entanto, agora com rápida disseminação mundial do vírus essas restrições de viagem se estenderam para outros países. Se estes os esforços levarão à desaceleração do vírus a propagação não é conhecida. Uma vacina candidata está sob desenvolvimento.

6.1 testes laboratoriais para doença do coronavírus 2019 (COVID-19)

A avaliação dos pacientes com COVID-19 deve basear-se nas características clínicas e também fatores epidemiológicos. Rastreio de protocolos devem ser preparados e seguidos pelo contexto nativo. 31 coleta e teste de amostras de amostras do suspeito indivíduo é considerado um dos principais princípios para controlar e gerenciar o surto da doença em um país. Os casos suspeitos devem ser examinados minuciosamente para detectar o vírus com a ajuda de testes de amplificação de ácido nucleico, como reversa transcrição reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). Se um país ou uma determinada região não tenha a facilidade para testar os espécimes, as espécimes do indivíduo suspeito devem ser enviado para os laboratórios de referência mais próximos de acordo com a lista fornecida pela OMS.³²

Recomenda-se também que o suspeito seja testado para o outro respiratório patógenos realizando o laboratório de rotina de investigação de acordo com as diretrizes locais, principalmente para diferenciar-se de outros vírus que incluem o vírus da gripe, vírus da parainfluenza, adenovírus, vírus sincicial respiratório, rinovírus, humano. Há um aumento no surto deste vírus através transmissão de humano para humano, com o fato de que se tornou difundido em todo o mundo. Isso confirma o fato semelhante das epidemias anteriores, incluindo SARS e MERS, que este coronavírus exibiu potencial de transmissão humano-humano, uma vez que foi recentemente declarada uma pandemia pela OMS.²⁶

As gotículas respiratórias são a principal transportadora para transmissão do coronavírus. Tais gotículas podem ficar no nariz ou na boca ou entre os pulmões através do ar inalado. Atualmente, é conhecido que a transmissão do COVID-19 de uma pessoa para outro também ocorre através do toque de qualquer uma superfície infectada ou mesmo um objeto. Com a consciência escassa atual da transmissão sistemas no entanto, medidas de segurança no ar com um procedimento de alto risco foram propostos em muitos países. Níveis de transmissão, ou o taxas de uma pessoa para outra, relatados diferem tanto pela localização quanto pela interação com envolvimento no controle da infecção. Afirma-se que os mesmos indivíduos assintomáticos ou aqueles indivíduos em seu período de incubação podem atuar como portador de SARS-CoV2.^{27, 28} com os dados e evidência fornecida pelo CDC, o habitual período de incubação é provavelmente de 3 a 7 dias, às vezes sendo prolongado até 2 semanas e a ocorrência típica de sintomas.

Os cuidadores devem ser convidados a usar uma máscara cirúrgica quando na mesma sala com paciente e use a higiene das mãos a cada 15-20 min. O maior risco em COVID-19 é a transmissão aos profissionais de saúde. De surto de SARS de 2002, 21% de saúde [31]. Até a data, quase 1500 cuidados de saúde, trabalhadores na China foram infectados com 6 mortes. O médico que primeiro avisado sobre o vírus também morreu. É importante proteger a saúde dos trabalhadores para garantir a continuidade do cuidado e para impedir a transmissão da infecção para outros pacientes. Enquanto o COVID-19 transmite como uma gota patógeno e é colocado na categoria B de agentes infecciosos (altamente patogênicos H5N1 e SARS), pelo controle de infecção da Comissão de Saúde Nacional da China, as medidas recomendadas são aqueles grupo variante.

A região do gene de ligação ao receptor, parece ser muito semelhante ao da SARS-CoV e acredita-se que o mesmo receptor seria usado para a entrada da pilha.¹⁷

4.1 estrutura Virion e sua genoma

Os coronavírus são estruturalmente envolvidos, pertencendo aos vírus do RNA da Positivo-Costa, categoria que tem os maiores genomas conhecidos de RNA. As estruturas do coronavírus são de forma mais esférica, mas sua estrutura tem o potencial de modificar sua morfologia em resposta às condições ambientais, sendo pleomórfico. A membrana capsular que representa o envelope externo geralmente tem projeção de glicoproteínas e cobre o núcleo, compreendendo uma proteína de matriz contendo um RNA de fita positiva. Desde a estrutura possui 5' - tampado e 3' - poliadenilado termina, permanece idêntico ao celular mRNAs.18 a estrutura é composta por hemaglutinina esterase (HE) (presente apenas em alguns beta-coronavírus), Pico (S), pequenas membrana (e), membrana (M) e nucleocapsídeo (N), Como mostrado (Figura 1). Envelope contendo glicoproteína é responsável por anexo à célula hospedeira, que possui o epítomos anti-gênicos primários principalmente aqueles.

Prevenir a propagação da doença em reuniões de massa, as funções permanecem canceladas nas cidades afetadas e as pessoas são convidadas a trabalhar em casa (232). Assim, é um alívio que o atual surto de COVID-19 pode ser controlada com o adoção de prevenção e controle estratégico medidas juntamente com o isolamento precoce de casos subsequentes nos próximos dias. Estudos também desde que o tráfego aéreo entre a China e os países africanos aumentaram muitas vezes década após o surto de SARS, países africanos precisam estar vigilante para evitar a propagação do romance coronavírus na África (225). Devido ao medo do vírus espalhar, a cidade de Wuhan foi completamente fechada (233). O controle imediato do contínuo Surto de COVID-19 parecem uma tarefa gigantesca, especialmente para os países em desenvolvimento, devido à sua incapacidade de alocar estações de quarentena que poderiam movimentar os indivíduos infectados com tela (234). Tais países subdesenvolvidos devem desviar seus recursos e energia para fazer cumprir o nível primário de medidas preventivas, como controlar a entrada de indivíduos da China ou países onde a doença explodiu, isolando os indivíduos infectados, e colocando em quarentena indivíduos com suspeita de infecção. A maior parte da África Subsaariana, os países têm um sistema de saúde frágil. O número de casos confirmados de COVID-19 em torno do mundo está em ascensão. O sucesso da prevenção das medidas apresentadas por todos os países são principalmente dependentes de sua capacidade de antecipar o aproximando ondas de pacientes. Isso ajudará a preparar adequadamente os profissionais de saúde e aumentar a capacidade da unidade de Terapia Intensiva (UTI) (321). Em vez de depender inteiramente de protocolos de bloqueio, os países devem se concentrar principalmente em alternativas de estratégias de intervenção, como testes em larga escala, rastreamento de contrato e quarentena localizada de casos suspeitos para limitar a propagação deste vírus pandêmico. Tais estratégias de Intervenção serão úteis no início da pandemia ou após o relaxamento do bloqueio (322). O bloqueio deve se imposta apenas para retardar a progressão da doença entre a população para que o sistema de saúde não sobrecarregue. O número de reprodução (R_0) do COVID-19, foi estimada anteriormente como estando na faixa de 1,4 a 2,5 (70); recentemente, foi estimado em 2,24 para 3,58 (76). Comparado aos seus predecessores, COVID-19 tem um valor R_0 que é maior que a de MERS ($R_0 < 1$) (108), mas menos do que o da SARS (valor R_0 de 2 a 5) (93). Ainda assim, para prevenir a propagação da doença em reuniões de massa.

Os países têm um sistema de saúde frágil que pode ser aleijado em caso de surto. Eficaz a gestão da COVID-19 seria difícil para países de baixa renda devido à sua incapacidade de responder rapidamente devido à falta de um sistema eficiente de cuidados de saúde (65). Controlar os casos importados é crítico na prevenção da propagação da COVID-19 para outros países que não relataram a doença até agora. A possibilidade de um caso importado de COVID-19 levando a um homem-a-humano sustentando a transmissão que foi estimada em 0,41. Isso pode ser reduzido a um valor de 0,012, diminuindo a média de tempo desde o início dos sintomas até a hospitalização, e só pode ser possível usando intenso sistemas de vigilância de doenças (235). ele em silêncio importação de pessoas infectadas (antes da manifestação de sinais clínicos) também contribuiu significativamente para a propagação da doença em todas as principais cidades do mundo. Mesmo que a proibição de viagem tenham sido implementadas em

Wuhan (89), pessoas infectadas que viajaram para fora da cidade pouco antes da imposição da proibição pode ter permanecido indetectado e resultou em surtos locais (236). Novas doenças emergentes como COVID-19 são difíceis para conter dentro do País de origem, uma vez que a globalização levou a um mundo sem fronteiras. Portanto, a colaboração internacional desempenha um papel vital.

Entre os compostos avaliados, 4-(cyclopent-1-en-3-ylamino)-5-[2-(4-iodofenil)hidrazinil]-4h-1,2,4-triazol-3-tiol e 4-(cyclopent-1-en-3-ylamino)-5-[2-(4-clorofenil)hidrazinil]-4h-1,2,4-triazol-3-tiol, foram encontrados para ser o mais potente. Estes compostos foram utilizados para estudos in silico, e o encaixe foi realizado na ligação ativa local da helicase MERS-CoV nsp13 (21). Adicional, estudos são necessários para avaliar a potencial terapêutico desses compostos recém-identificados na gestão da infecção por COVID-19.

Imunização Passiva / Terapia Com Anticorpos / MAb Anticorpos monoclonais (MAbs) podem ser úteis na intervenção da doença em CoV-exposto físico. Pacientes em recuperação da SARS mostraram anticorpos neutralizantes robustos contra este infecção CoV (164). Um conjunto de MAbs voltados para o MERS-CoV Domínios específicos da proteína, compreendendo seis grupos específicos do epítipo que interagem com o receptor de fusão da membrana e ligação ao ácido siálico locais, compõem tarefas cruciais de entrada da proteína S (198,199). Imunização passiva empregando mais fraca e anticorpos fortemente neutralizantes fornecidos para a proteção considerável em ratos contra um MERS-CoV.

As espécies animais são necessárias para evitar a possibilidade de propagação do vírus e início de um surto devido a spillover zoonótico (1). Equipamento de Proteção Individual (EPI), como rosto, máscaras, ajudará a evitar a propagação de doenças respiratórias, infecciosa como COVID-19. Máscaras faciais não só protegem de aerossóis infecciosos, mas também prevenir a transmissão da doença para outros suscetíveis de indivíduos enquanto viajam através de sistema de transporte público (313). Outra crítica prática que pode reduzir a transmissão de doenças respiratórias é a manutenção da higiene das mãos. No entanto, a eficácia desta prática na redução da transmissão de vírus respiratórios como o SARS-CoV-2 são muito dependentes do tamanho das gotículas produzidas. A higiene reduzirá a transmissão da doença somente se o vírus é transmitido através da formação de grandes gotículas (314). Portanto, é melhor não enfatizar demais que a higiene das mãos impedirá a transmissão do SARS-CoV-2, uma vez que pode produzir um falsa sensação de segurança entre o público em geral que contribui ainda mais para a disseminação do COVID-19. Mesmo embora a propagação Aerotransportada não tenha sido relatada em Infecção por SARS-CoV - 2, a transmissão pode ocorrer através de gotículas e fomites, especialmente quando está perto, contato desprotegido entre infectados e indivíduos suscetíveis. Portanto, a higiene das mãos.

Na série de casos de crianças discutidas anteriormente, todas as crianças recuperadas com tratamento básico e não necessita de cuidados intensivos [17]. Existe uma experiência anedótica com o uso ofremdeswir, um amplo espectro anti-Droga de RNA desenvolvida para Ebola em gestão da COVID-19 [27]. Mais evidências são necessárias antes dessas drogas serem recomendados. Droga proposta para a terapia são arbidol (uma droga antiviral disponível na Rússia e China), imunoglobulina intravenosa, interferões, cloroquina e plasma de pacientes recuperados de COVID-19 [21,28, 29]. Além disso, recomendações sobre o uso de ervas tradicionais chinesas, encontra-se nas diretrizes Chinesas [21].

Prevenção [21, 30]

Curiosamente, a doença em pacientes fora da província de Hubei foi relatado para ser mais suave do que aqueles de Wuhan [17]. Da mesma forma, a gravidade e taxa de mortalidade em pacientes fora a China tem sido relatada como mais suave [6]. Isso pode ser devido à seleção viés em que os casos relatando de Wuhan incluiu apenas os casos graves ou devido à predisposição do população asiática para o vírus devido a maior expressão de receptores ACE2 na mucosa respiratória [11].

Doença em recém-nascidos, lactentes e as crianças também foram relatadas como significativamente mais suave do que seu adulto em contrapartida. Em uma série de 34 crianças internadas em um hospital em Shenzhen, China

entre 19 de Janeiro e 7 de fevereiro, havia 14 homens e 20 mulheres a idade mediana foi de 8 anos 11 anos e em 28 crianças a infecção estava ligada a um familiar.

Epidemiologia e patogênese [10, 11]

Todas as idades são suscetíveis. A infecção é transmitida através de grandes gotículas gerado durante a tosse e espirros por pacientes sintomáticos, mas também pode ocorrer a partir de pessoas assintomáticos e antes do início dos sintomas [9]. Estudos mostraram maior cargas virais na cavidade nasal em comparação com a garganta sem diferença na carga viral entre sintomático e pessoas assintomáticas [12]. Os pacientes podem ser infecciosos enquanto os sintomas duram e até mesmo na clínica recuperação. Algumas pessoas podem agir como super espalhadores; um cidadão do Reino Unido que participou de uma conferência em Singapura infectou 11 outras pessoas durante a estadia em um resort nos Alpes franceses e em retorno ao Reino Unido [6]. Estes infectados podem espalhar as gotas 1-2 m e depositar.

14 Terapia antiviral

COVID-19 é uma doença infecciosa causada por SARS-CoV-2, que também é denominado o novo coronavírus e está diligentemente associado ao Vírus SARS. O Ministério da Ciência e Tecnologia da República Popular da China declarou três potenciais medicamentos antivirais adequados para o tratamento da COVID-19. Esses três os medicamentos são, nomeadamente, Favilavir, cloroquina fosfato e remdesivir. Um ensaio clínico foi realizado para testar a eficácia desses três drogas, e os resultados provaram que fora do três medicamentos acima de apenas Favilavir é eficaz no tratamento dos pacientes com novo coronavírus. Os dois medicamentos restantes foram eficazes em tratamento da malária.⁶²

Da mesma forma, um estudo realizado nos Estados Unidos, pelo Instituto Nacional de saúde provou que remdesivir é eficaz no tratamento do meio Síndrome respiratória Oriental coronavírus (MERS-CoV), que também é um tipo de coronavírus que foi transmitido a partir de macacos. A Droga remdesivir também foi usado nos Estados Unidos para o tratamento dos pacientes com COVID-19. Lá tem sido uma proposta para usar a combinação de inibidores da protease lopinavir-ritonavir para o tratamento dos pacientes afetados pela COVID-19.⁶²

O impacto global desta epidemia ainda é incerta.

A Palavras-chave: 2019-cov, SARS-CoV-2, COVID-19, Pneumonia, revisão

Introducao

O novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV) ou a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) como agora é chamado, está se espalhando rapidamente de sua origem na cidade de Wuhan de Hubei, Província da China para o resto do Mundo [1]. Até 05/03/2020 cerca de 96.000 casos de doença por coronavírus 2019 (COVID-19) e 3300 mortes foram relatados [2]. A Índia relatou 29 casos até a data. Felizmente até agora, as crianças têm sido raramente afetados sem mortes. Mas o futuro curso deste vírus é Desconhecido. Presente artigo dá uma visão panorâmica sobre.

Muitas pessoas são assintomático. A taxa de fatalidade do caso, estima-se que varie de 2 a 3%. O diagnóstico é por demonstração do vírus nas secreções respiratórias por testes moleculares especiais. Resultados comuns laboratoriais incluem normal/baixas contagens de células brancas com C elevado-proteína reativa (PCR). A tomografia computadorizada de tórax é geralmente anormal, mesmo em pessoas com sem sintomas ou doença leve. O tratamento é essencialmente de suporte; o papel dos agentes antivirais ainda não foi estabelecido. Prevenção

envolve isolamento de casos suspeitos e aqueles com doenças leves e infecção rigorosa, medidas de controle em hospitais que incluam o contato e a gota précaução. O vírus se espalha mais rápido do que seus próprios ancestrais o SARS-CoV.

Foi ligado a um membro da família e 26 as crianças tinham história de viagem / residência na província de Hubei na China. Todos os pacientes eram assintomático (9%) ou leve doença. Sem casos graves ou críticos foram vistos. O mais comum dos sintomas foram febre (50%) e tosse (38%). Todos os pacientes recuperados com terapia sintomática e houve sem mortes. Um caso de grave pneumonia e multiorgan disfunção em uma criança também foi relatado [19]. Da mesma forma, os casos que foram relatados foram leves [20].

Diagnóstico [21]

Um caso suspeito é definido como um com febre, dor de garganta e tosse que tem histórico de viagens para a China ou outras áreas de transmissão local persistente ou contato com pacientes com semelhantes histórico de viagens ou aqueles com confirmado. O vírus pode permanecer viável em superfícies por dias em condições atmosféricas favoráveis, mas são destruídos em menos de um minuto por desinfetantes comuns como o sódio, hipoclorito, peróxido de hidrogênio, etc. [13]. A infecção é adquirida por inalação dessas gotículas ou toque em superfícies contaminadas por eles e em seguida, tocando o nariz, a boca e olho. O vírus também está presente nas fezes e contaminação fornecimento da água e transmissão subsequente via aerossolização / via oral fecal é também hipotetizado [6]. Conforme a corrente informação, transplacentária transmissão de mulheres grávidas para seu feto não foi descrito [14]. No entanto, a doença neonatal devido ao pós a transmissão natal é descrita [14]. O período de incubação varia de 2 a 14 d [mediana 5 d]. Estudos têm o receptor identificado 2 da angiotensina.

Tratamento [21, 23]

O tratamento é essencialmente de suporte e sintomático. O primeiro passo é garantir o adequado é isolamento (discutido mais tarde) para evitar transmissão para outros contatos, pacientes e profissionais de saúde. Doença leves devem ser gerenciado em casa com aconselhamento sobre sinais de perigo. Os princípios usuais estão mantendo hidratação e nutrição e controlar a febre e a tosse. Rotina de antibióticos e antivirais, como oseltamivir deve ser evitado em casos confirmados. Em pacientes hipóxicos, fornecimento de oxigênio através do nasal, dentes, máscara facial, alto fluxo nasal.

eles mesmos enquanto examinam tais pacientes e Prática higiene com frequência das mãos.

Pontos de prática da perspectiva da Índia

No momento da redação deste artigo, o risco de coronavírus na Índia é baixo. Mas isso pode mudar nas próximas semanas. Daí a seguir é recomendado:

* Os profissionais de saúde devem tomar histórico de viagens de todos os pacientes com sintomas respiratórios e qualquer viagens internacionais no passado de 2 semanas, bem como o contato com doentes, pessoas que viajaram internacionalmente.

* Criar um sistema de triagem de pacientes com doenças respiratórias departamento de ambulatório e dar-lhes uma

máscara cirúrgica simples de usar. Eles devem usar máscaras cirúrgicas eles mesmos enquanto examinam tais suspeitos.

* Casos suspeitos devem ser encaminhados aos centros designados pelo governo para isolamento e teste (em Mumbai, neste momento, é Kasturba hospital). Kits comerciais para os testes ainda não estão disponíveis na Índia.

* Pacientes admitidos com grave pneumonia e respiratória aguda a síndrome de angústia deve ser avaliado para o histórico de viagens e colocado sob contato de gota e isolamento. Regular descontaminação de superfícies devem ser feito. Eles devem ser testados para etiologia usando múltiplos Painéis PCR se a logística permitir e se nenhum patógeno for identificado, consulte as amostras para testes para SARS-CoV-2.

* Todos os médicos devem se manter atualizados sobre recentes desenvolvimentos incluindo propagação global da doença.

* Viagens internacionais não essenciais deve ser evitado neste momento.

* As pessoas devem parar de se espalhar mitos e informações falsas sobre a doença e tentar acalmar o pânico e ansiedade do público.

Conclusão

Este novo surto de vírus desafiou o econômico, médico e a infraestrutura De Saúde Pública da China e, em certa medida, de outros países sobretudo os seus vizinhos. Tempo vai dizer como o vírus vai impactar o nosso viver aqui na Índia. Mais ainda, futuros surtos de vírus e patógenos de origem zoonótica provavelmente continuará. Portanto, além de conter o surto. esforços devem ser feitos para eles mesmos enquanto examinam tais pacientes e Prática de higiene com frequência das mãos.

6 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os sintomas da COVID-19 permanecem muito semelhantes para as outras epidemias respiratórias do passado, que inclui SARS e MERS, mas aqui, a gama de sintomas inclui leve rinite para choque séptico. Alguns intestinais distúrbios foram relatados com o outras epidemias, mas COVID-19 era desprovido de tal sintoma. Quando examinado, unilateral ou envolvimento bilateral compatível com vírus da pneumonia é observada nos pacientes e múltipla lobular bilateral e sub-segmentar e a áreas de consolidação foram observadas em pacientes hospitalizado na unidade de terapia intensiva. Os pacientes comórbidos mostraram uma doença mais grave. curso clínico do que o previsto na epidemia anterior. O diagnóstico de COVID-19 inclui o história completo de viagens e toque, com testes laboratoriais. É mais preferível escolha a triagem sorológica, o que pode ajudar a analisar até mesmo as infecções assintomáticas; vários testes sorológicos estão em andamento para SARS-CoV-2.^{14, 30}

4 Virologia

Coronavírus, uma família de vírus dentro da superfamília de nidovírus, são ainda classificados de acordo com seus gêneros, alfa, beta, gama-e deltacoronavírus (a -, b -, γ-e δ -). Entre esses, as espécies alfa e beta são capazes de

contaminar apenas mamíferos, enquanto os outros dois gêneros podem infectar pássaros e também pode infectar mamíferos. 13, 14 dois desses gêneros pertencem a coronavírus humanos (HCoVs): a-coronavírus, que compreendem o coronavírus humano 229e (hcov229E) e coronavírus humano NL63 (hcovNL63) e B-coronavírus, que são coronavírus humano Hku1, coronavírus humano OC43, MERS-COV (conhecida como síndrome respiratória do Oriente Médio coronavírus) e SARS-CoV (referido como síndrome respiratória aguda grave, coronavírus).¹⁵

A síndrome respiratória aguda grave CoV-2 (SARS-CoV-2) agora é nomeado novo COVID-19 (doença do coronavírus 2019).¹⁶ Genoma sequenciamento e pesquisa filogenética revelada que o coronavírus causador do COVID-19 é um beta-coronavírus que pertence ao mesmo subtipos como vírus SARS, mas ainda existe em um grupo variante. A região do gene de ligação ao receptor.

Paruumany vals. estudos duu viro Anu vivo (usando modelos animais adequados) deve ser conduzido a avaliar o risco de futuras epidemias. Atualmente, medicamentos antivirais licenciados ou vacinas contra SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 estão faltando. No entanto, avanços na concepção de medicamentos antivirais e vacinas contra várias outras doenças emergentes irão ajudar a desenvolver agentes terapêuticos adequados contra o COVID-19 em pouco tempo. Até então, devemos confiar exclusivamente em vários controles e prevenção e medidas para evitar que esta nova doença se torne pandemia.

Prevenção, Controle e Gestao

Em contraste com sua resposta à surto SARS de 2002, China mostrou imensa Política de abertura ao relatar o surto de COVID-19 prontamente. Eles também tiveram um desempenho rápido sequenciamento da COVID-19 em vários níveis e compartilhou as descobertas globalmente dentro de dias de identificação do novo vírus (225). O movimento feito pela China abriu um novo capítulo na segurança global da saúde e diplomacia. Mesmo que o bloqueio completo fosse declarado após o surto de COVID-19 em Wuhan, o movimento em larga escala de pessoas tem resultado em uma propagação irradiante de infecções nas províncias vizinhas, bem como para vários outros países. Programas de triagem em larga escala podem revelaram um potencial anti-CoV in vitro e in vivo. Embora a Pesquisa in vitro realizada com estes terapêuticos mostrou eficácia, a maioria precisa ser apropriada a apoio de ensaios randomizados em animais ou humanos. Portanto, eles podem ser de aplicabilidade limitada e exigir ensaios contra SARS-CoV-2 para ganhar utilidade prática. A ligação do SARS-CoV-2 com ACE2 leva à exacerbação da pneumonia como uma consequência do desequilíbrio na renina-sistema de angiotensina (RAS). Induzido pelo vírus, as respostas inflamatórias pulmonares podem ser reduzidas pela administração de inibidores da ECA (IECA) e receptores de angiotensina tipo 1 (AT1R) (207).

Várias investigações sugeriram o uso de inibidores de moléculas pequenas para o controle potencial de Infecções por SARS-CoV. Medicamentos aprovados pela FDA biblioteca composta foram selecionados para identificar quatro inibidores de moléculas pequenas de MERS-CoV (clorpromazina, cloroquina, loperamida e lopinavir) que inibiu a replicação viral. Os compostos também dificultam SARS-CoV e humanos CoVs (208). Estratégias terapêuticas envolvendo o uso de anticorpos ou compostos específicos que neutralizam as citocinas e seus receptores ajudarão a conter e hospedar respostas inflamatórias. Tais drogas agindo especificamente no trato respiratório ajudará a proteção considerável em ratos contra um MERS-CoV desafio letal. Tais anticorpos podem desempenhar um papel crucial no aprimoramento do humoral protetor de respostas contra os CoVs emergentes, visando epítomos e funções apropriadas da proteína S. A capacidade de neutralização cruzada do SARS-CoV RBD-o MAbs neutralizante específico depende consideravelmente de semelhança entre seus RBDs; portanto, Anticorpos específicos do SARS-CoV RBD podem atravessar-CoVs SL neutralizados, ou seja, tensão bat-SL-CoV WIVI (RBD com oito diferenças de aminoácidos da SARS-CoV) mas não estirpe bat-SL-CoV SHC014 (24 amino diferenças ácidas) (200). MAbs específicos de RBD apropriados podem ser reconhecido por uma análise relativa da RBD da SARS-CoV-2 para o SARS-CoV e neutralizante cruzado MAbs específicos do SARS-CoV RBD podem ser explorados por sua eficácia contra COVID-19 e mais precisa ser avaliado clinicamente. Os EUA. a empresa de

biotecnologia Regeneron está tentando reconhecer MAb's potentes e específicos para combater o COVID-19. Uma opção terapêutica ideal sugerida para SARS-CoV-2 (COVID-19) é a combinação terapia composta por MAb's e a droga remdesivir (COVID-19) (201). O humano específico do SARS-CoV, MAB CR3022 é encontrado para ligar com SARS-CoV-2 RBD, indicando seu potencial como agente terapêutico RBD, indicando seu potencial como agente terapêutico na gestão da COVID-19. Pode ser usado sozinho ou em combinação com outro eficaz com anticorpos neutralizantes para o tratamento e prevenção da COVID-19 (202). Além disso, SARS-Anticorpos neutralizantes específicos do CoV, como m396 e CR3014, não conseguiu ligar a proteína S do SARS-CoV-2, indicando que um nível particular de similaridade é obrigatório entre os RBDs do SARS-CoV e SARS-CoV-2 para a reatividade cruzada ocorrer. Uma avaliação mais aprofundada é necessária antes confirmando a eficácia de tal combinação de terapia. Além disso, para evitar novas comunidades e disseminação nosocomial da COVID-19, o programa de gerenciamento de risco pós-procedimento não deve ser negligenciado (309). Desenvolvimento de amplo espectro inibidores contra os patógenos coronavirais humanos vai ajudar a facilitar os ensaios clínicos sobre a eficácia de tais inibidores contra endêmicos e coronavírus emergentes (203). Um animal promissor estudo revelou o efeito protetor do passivo imunoterapia com soro de MERS-camelos imunes em camundongos infectados com MERS-CoV (204). Imunoterapia passiva usando convalescente plasma é outra estratégia que pode ser usada para tratamento de pacientes infectados com COVID-19 e gravemente doentes (205).

Considerando o zoonótico, links associados ao SARS-CoV-2, o único saúde a abordagem pode desempenhar um papel vital na prevenção e medidas de controle sendo seguidas para conter o vírus pandêmico (317-319). O substancial importação de casos pré-sintomáticos COVID-19 de Wuhan resultou em independente, auto-sustentar surtos nas principais cidades, tanto dentro do país e em todo o mundo. A maioria das Cidades chinesas estão enfrentando surtos localizados de COVID-19 (231). Portanto, implantando eficiente intervenções públicas de saúde podem ajudar a reduzir a propagação deste vírus globalmente.

A ocorrência de infecção por COVID-19 em vários navios de cruzeiro nos deram uma ideia preliminar em relação ao padrão de transmissão da doença. Os navios de cruzeiro atuam como um ambiente fechado e fornecem um cenário ideal para a ocorrência de doenças respiratórias epidemia. Tal situação representa uma ameaça significativa para os viajantes, uma vez que as pessoas de diferentes países estão a bordo, o que favorece a introdução do patógeno (320). Embora quase 30 navios de cruzeiro de diferentes países foram encontrado abrigando a infecção COVID-19, o principal navios de cruzeiro que estiveram envolvidos no COVID-19 surtos são a Princesa Diamante, Grand Princesa, ápice da celebridade e Princesa Rubi. O envolvido no surto de COVID-19 é de grande importância, porque a tensão em seu bem mental-do ser afetará sua atenção, concentração e capacidade de tomada de decisão. Portanto, para o controle do Surto de COVID-19, medidas rápidas devem ser tomadas para proteger a saúde mental dos trabalhadores médicos (229). Desde os mamíferos vivos vendidos no mercado úmido suspeita-se que seja o hospedeiro intermediário da SARS-CoV-2, há uma necessidade de fortalecer o mecanismo regulador do Comércio de animais selvagens (13). O número total de casos confirmados de COVID-19 é em um aumento contínuo e a taxa de cura é relativamente baixo, tornando o controle da doença muito difícil de alcançar. O governo chinês continua esforços para conter a doença tomando emergência medidas de controle e prevenção. Eles já têm construído um hospital para pacientes afetados por este vírus e atualmente estão construindo vários outros para acomodando os infectados continuamente crescentes população (230). O controle efetivo da SARS-CoV-2 / COVID-19 requer intervenções de alto nível como rastreamento de contato intensivo, bem como a quarentena de pessoas com suspeita de infecção e o isolamento de indivíduos infectados. Implementação de controles rigorosos e medidas preventivas juntos podem controlar o número de R_0 e reduzir o risco de transmissão (228). Considerando o zoonótico.

indivíduos suscetíveis. Portanto, a higiene das mãos é igualmente importante quanto o uso de EPI apropriado, como máscaras faciais, para quebrar o ciclo de transmissão de vírus; tanto a higiene das mãos quanto as máscaras faciais ajudam a diminuir o risco de transmissão da COVID-19 (315). A equipe médica está no grupo de indivíduos mais risco de contrair infecção por COVID-19. Isto é porque eles estão expostos diretamente a infectados. Portanto, o treinamento adequado deve ser dado a todos paciente. pessoal hospitalar sobre métodos de prevenção e proteção para que se tornem competentes o suficiente para proteger a si mesmos e aos outros desta Mortal doença (316). Como medida preventiva, os cuidados de saúde dos trabalhadores que cuidam de pacientes infectados devem tomar precauções extremas contra contato e transmissão aérea. Eles devem usar EPI, como máscaras faciais (N95 ou

FFP3), proteção para os olhos (óculos de proteção), vestidos e luvas para anular o risco de infecção (299).

A transmissão de humano para humano relatada por SARS-CoV-2 ocorre principalmente por meio de gota ou contato direto. Devido a esta descoberta, os profissionais de saúde da linha de frente devem seguir rigorosos controle de infecção e medidas preventivas, como o uso de EPI, para prevenir a infecção (110). A saúde mental dos profissionais médicos/de saúde que são envolvidos no surto de COVID-19 é de grande.

camundongos e camundongos hDPP4-Tg (transgênicos para expressar hDPP4) para infecção por MERS-CoV (221). O CRISPR-Cas9 ferramenta de edição de genes tem sido usada para inserir alterações genômicas em camundongos, tornando-os suscetíveis à infecção por MERS-CoV (222). Esforços estão em andamento para reconhecer modelos animais adequados para SARS-CoV2/COVID-19, identificar o receptor de afinidade deste vírus, estudo de patologia em modelos animais experimentais, e explorar respostas imunes específicas do vírus e estudos de proteção, que juntos aumentariam o ritmo dos esforços que estão sendo feitos para desenvolver vacinas e medicamentos potentes para combater o vírus emergente. Linhas celulares, como o epitelial do macaco, (LLC-MK2 e Vero-B4), células pulmonares de cabra, células renais de alpaca, células do cordão umbilical de dromedário, e avançado ex vivo tecido traqueobrônquico, foram exploradas para estudar CoVs humanos (MERS-CoV) (223, 224). Vero e as células Huh-7 (células cancerosas do fígado humano) foram usadas para isolar SARS-CoV-2 (194). Recentemente, um estudo experimental com rhesus macacos como modelos animais revelou a ausência de quaisquer cargas virais em esfregaços nasofaríngeos e Anais, e nenhuma replicação viral foi registrada no primário tecidos em um intervalo de tempo de 5 dias após a reinfecção em macacos reexpostos (274). Posterior virológico, radiológico e patológico.

Programas de triagem em larga escala podem ajudar a controlar a propagação deste vírus. Entretanto, isso é desafiador e demorado devido à extensão atual da infecção (226). O cenário atual exige uma implementação eficaz de estratégias vigorosas de prevenção e controle devido à perspectiva de COVID-19 para infecções nosocomiais (68). Acompanhamento de pacientes infectados por telefone no dia 7 e dia 14 são aconselhados a evitar qualquer propagação não intencional ou transmissão nosocomial (312). A disponibilidade de dados conjuntos públicos fornecidos por equipes analíticas independentes agir como evidência robusta que nos guiará, projetando intervenções contra o surto COVID-19. Relatórios de jornais e mídias sociais podem ser usados para analisar e reconstruir a progressão de um surto. Eles podem nos ajudar a obter um paciente detalhado-dados de nível nos estágios iniciais de um surto (227). Restrições imediatas de viagem impostas por vários países podem ter contribuído significativamente para prevenção da propagação do SARS-CoV-2 globalmente (89,228). Após o surto, uma proibição temporária foi imposta sobre o comércio de animais selvagens, tendo em mente o possível papel desempenhado por espécies de animais selvagens na origem do SARS-CoV-2/COVID-19 (147). Fazendo uma decisão permanente e ousada sobre o comércio de espécies de animais selvagens são necessárias para evitar a possibilidade na célula hospedeira. Heptad repeat 1 (HR1) e repeat 2 (HR2) pode interagir e formar uma hélice de seis pacotes que traz as membranas virais e celulares nas proximidades, facilitando sua fusão. O estudo de alinhamento de sequência realizado entre COVID-19 e SARS-CoV identificaram que o S2 são subunidades são altamente conservadas nesses CoVs. Os domínios HR1 e HR2 apresentaram 92,6% e 100% identidade geral, respectivamente (210). A partir destes resultados, podemos confirmar o significado de COVID-19 HR1 e HR2 e seu papel vital no hospedeiro de entrada da célula. Portanto, os inibidores de fusão visam a HR1 domínio da proteína S, impedindo assim a fusão viral e entrada na célula hospedeira. Este é outro potencial estratégia terapêutica que pode ser usada na gestão da COVID-19. Além da específica terapia dirigida contra COVID-19, Os tratamentos gerais desempenham um papel vital no aprimoramento do hospedeiro respostas imunes contra o agente viral. A nutrição inadequada está ligada ao enfraquecimento da resposta imune do hospedeiro, tornando os indivíduos mais suscetíveis. O papel desempenhado pela nutrição na suscetibilidade à doença deve ser medida por avaliação do estado nutricional de pacientes com COVID-19 (205). Especificamente no trato respiratório ajudará a reduzir patologias imunológicas desencadeadas por vírus COVID-19 (209). Os estágios posteriores do coronavírus-as cascatas inflamatórias induzidas são caracterizadas pela liberação de interleucina-1 pró-inflamatória (IL-1) membros da família, como IL-1 e IL-33. Assim, existe a possibilidade de que a inflamação associada ao coronavírus pode ser inibido por utilizando citocinas anti-inflamatórias que pertencem a a família IL-1 (92). Também foi sugerido que a proteína actina é o fator hospedeiro que está envolvido em entrada celular e patogênese do SARS-CoV-2. Assim, as

drogas que modulam a atividade biológica desta proteína, como o ibuprofeno, pode ter algumas aplicações terapêutica no gerenciamento da doença (174). O nível plasmático de angiotensina 2 foi encontrado para ser marcadamente elevado na infecção por COVID-19 e foi correlacionada com carga viral e lesão pulmonar. Portanto, drogas que bloqueiam os receptores da angiotensina podem ter potencial para tratar a infecção por COVID-19 (121). Um cientista da Alemanha, chamado Rolf Hilgenfeld, tem trabalhado na identificação de medicamentos para o tratamento da infecção coronaviral desde o tempo do primeiro surto de SARS (19). A subunidade SARS-CoV S2 tem uma função na mediação da fusão de vírus que fornece entrada na célula hospedeira. Heptad repeat 1 (HR1) e heptad

pacientes recuperados e usados para transfusão de plasma duas vezes em um volume de 200 a 250 ml no dia de coleção (310). Atualmente, o tratamento para sepse e a SDRA envolve principalmente terapia antimicrobiana, fonte de controle e cuidados de apoio. Portanto, o uso da troca plasmática terapêutica pode ser considerada uma opção no gerenciamento de condições tão severas. Adicional de estudos randomizados podem ser projetados para investigar sua eficácia (311).

Potenciais Agentes Terapêuticos

Terapêutica potente para combater o SARS-CoV-2, a infecção inclui moléculas de ligação ao vírus, moléculas ou inibidores visando enzimas específicas implicadas no processo de replicação e transcrição do vírus, inibidores da helicase, proteases virais vitais e proteínas, inibidores da protease das células hospedeiras, endocitose inibidores, RNA de interferência curta (siRNA), anticorpos neutralizantes, MAbs contra o hospedeiro receptor, MAbs interferindo com o SI RBD, peptídeo antiviral voltado para S2 e natural medicamentos / medicamentos (7, 166, 186). A proteína s atua como o alvo crítico para o desenvolvimento de antivirais CoV, como inibidores da proteína S e da clivagem s, neutralizantes anticorpos, bloqueadores RBD-ACE2, siRNAs, bloqueadores do núcleo de fusão e proteases (168). Todas essas abordagens terapêuticas revelaram a exploração de anticorpos totalmente humanos (anticorpos humanos de cadeia única; HuscFvs) ou nanocorpos humanizados (anticorpos de domínio único; sdAb, VH / VHH) pode ajudar no bloqueio de vírus replicado, pois esses agentes podem atravessar o vírus-membranas celulares infectadas (corpos) e pode interferir com as características biológicas replicando proteínas do vírus. Tais exemplos incluem trans-corpos para o vírus da gripe, vírus da hepatite C, Vírus Ebola e vírus da dengue (206). Producao de corpos semelhantes contra proteínas intracelulares de coronavírus, como proteases semelhantes a papaína (PLpro), protease semelhante à cisteína (3CLpro), ou outros nsps, que são essenciais para replicação e transcrição do vírus, pode formular um movimento prático para a abordagem de imunização passiva mais segura e potente para pessoas expostas ao vírus e tornando a terapia para pacientes infectados.

Em um estudo de caso em cinco pacientes gravemente doentes terem ter sintomas de pneumonia grave devido a COVID-19, a administração de plasma convalescente foi encontrado para ser útil nos pacientes que recuperam correctamente. O plasma convalescente contendo um Título de anticorpos ELISA (soro) específico para SARS-CoV-2 maior que 1:1.000 e título de anticorpos neutralizantes mais de 40 foram coletados dos pacientes recuperados e usados para transfusão de plasma.

Uma pequena população e, portanto, a possibilidade de má interpretação pode surgir. Entretanto, em outro estudo de caso, os autores levantaram preocupações sobre a eficácia da hidroxicloroquina-azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19, uma vez que nenhum efeito observável foi visto quando eles eram usado. Em alguns casos, o tratamento foi interrompido devido ao prolongamento do intervalo QT (307). Portanto, mais ensaios clínicos randomizados são necessários antes de concluir este assunto.

Recentemente, outro medicamento aprovado pela FDA, ivermectina, foi relatado para inibir o in vitro replicação do SARS-CoV-2. As descobertas deste estudo indica que um único tratamento desta droga foi capaz de induzir uma redução de ~5.000 vezes no vírus RNA a 48 h em cultura celular. (308). Um dos principais desvantagens que

limitam a utilidade clínica da ivermectina é o seu potencial para causar citotoxicidade. No entanto, alterando os veículos usados nas formulações, as propriedades farmacocinéticas podem ser modificados, tendo assim um controle significativo sobre a concentração sistêmica de ivermectina (338). Baseado na simulação farmacocinética, também foi encontrado que a ivermectina pode ter utilidade terapêutica limitada na gestão da COVID-19, uma vez que o inibitório de concentração que deve ser alcançada para atividade anti-SARS-CoV-2 é muito maior do que a atividade anti-SARS-CoV-2 é muito maior do que a concentração plasmática máxima alcançada por administração da dose aprovada (340). Entretanto, ivermectina, sendo um agente dirigido pelo host, exibe atividade antiviral visando uma célula crítica do processo da célula mamífera. Portanto, a administração de ivermectina, mesmo em doses mais baixas, irá reduzir a carga viral em um nível menor. Esta ligeira diminuição irá proporcionar uma grande vantagem para o sistema imunológico para montar um antiviral em grande escala de resposta contra SARS-CoV-2 (341). Além disso, a combinação de ivermectina e hidroxicloroquina pode ter um efeito sinérgico, uma vez que ivermectina reduz a replicação viral, enquanto a hidroxicloroquina inibe a entrada do vírus na célula hospedeira (339). Além disso, estudos in vivo e clínicos randomizados testes de controle são necessários para entender o mecanismo, bem como a utilidade clínica desta droga promissora.

Nafamostat é um inibidor potente de MERS-CoV isso atua impedindo a fusão da membrana. No entanto, não tem nenhum tipo de inibição ação contra a infecção por SARS-CoV-2 (194). Recentemente, vários halogenados recém-sintetizados compostos triazólicos foram avaliados, utilizando transferência de energia de ressonância de fluorescência (traste)-ensaios baseados em helicase, por sua capacidade de inibir que o remdesivir deve ser avaliado ainda mais por sua eficácia no tratamento da infecção por COVID-19 em seres. A atividade de amplo espectro exibida por remdesivir ajudará a controlar a propagação da doença do o evento de um novo surto de coronavírus.

A cloroquina é um medicamento antimalárico conhecido por possuir atividade antiviral devido à sua capacidade de bloquear fusão vírus-célula aumentando o pH endossômico necessário para a fusão. Também interfere com o vírus-ligação do receptor interferindo no terminal glicosilação de receptores celulares SARS-CoV, tais como ACE2 (196). Em um recente ensaio clínico multicêntrico que foi conduzido na China, Fosfato de cloroquina verificou-se que exibe eficácia e segurança no tratamento terapêutico do SARS-CoV-2 associado pneumonia (197). Esta droga já está incluída as Diretrizes de tratamento emitidas pelo Nacional Comissão de saúde da República Popular da China. Os ensaios clínicos preliminares usando hidroxicloroquina, outro medicamento aminoquinolina, deu resultados promissores. Os pacientes COVID-19 receberam 600 mg de hidroxicloroquina diariamente ao longo com azitromicina como um protocolo de braço único. Presente no protocolo foi associado a uma redução notável na carga viral. Finalmente, ele resultou em uma cura completa (271); no entanto, o estudo uma pequena população e, portanto, os Estados Unidos, dicloridrato de tilorona (tilorona), foi anteriormente encontrado para possuir potente antiviral, atividade contra MERS, Marburg, Ebola, e Vírus Chikungunya (306). Mesmo que tivesse a atividade de amplo espectro, foi negligenciada por um período. Tilorona é outro medicamento antiviral isso pode ter atividade contra o SARS-CoV-2. Remdesivir, um novo pró-fármaco análogo nucleotídeo, foi desenvolvido para tratar a doença do vírus Ebola (EVD), e também foi encontrado para inibir a replicação de SARS-CoV e MERS-CoV em sistemas primários de cultura de células epiteliais das vias aéreas humanas (195). Recentemente, um estudo in vitro provou que remdesivir tem melhor atividade antiviral do que lopinavir e ritonavir. Além disso, estudos in vivo realizados nos ratos também identificaram que o tratamento com remdesivir função pulmonar melhorada e cargas viral reduzida e patologia pulmonar tanto em profilaxia quanto regimes terapêuticos Antar para lopinavir / ritonavir-IFN- γ tratamento em MERS-CoV (8). Remdesivir também inibe uma diversa gama de coronavírus, incluindo humanos circulantes CoV, morcego zoonótico CoV e zoonótico pre-pandêmico CoV (195). Remdesivir também é considerado o única droga terapêutica que reduz significativamente patologia pulmonar (8). Todos esses achados indicam que o remdesivir deve ser avaliado ainda mais por sua.

Ter usos comprovados contra outros patógenos virais pode ser empregado para pacientes infectados com SARS-CoV-2. Estes possuem benefícios de fácil acessibilidade e farmacocinética e atividades farmacodinâmica reconhecidas, estabilidade, doses e efeitos colaterais (9). Medicamentos reaproveitados foram estudados para o tratamento Infecções por CoV, como lopinavir / ritonavir, e interferon-1B revelou anti-MERS-CoV in vitro ação. O experimento in vivo realizado no modelo de primatas não humanos de saguis comuns tratados com lopinavir / ritonavir e interferon beta mostrou resultados Protetores superiores em animais tratados do que nos não tratados

(190). Uma combinação de essas drogas estão sendo avaliadas para tratar MERS em humanos (julgamento milagroso) (191). Estes dois protease inibidores (lopinavir e ritonavir), em associação com ribavirina, deu resultados clínicos encorajadores em Pacientes com SARS, sugerindo seus valores terapêuticos (165). No entanto, no cenário atual, devido a falta de agentes terapêuticos específicos contra a SARS-CoV-2, pacientes hospitalizados confirmados para a doença recebe cuidados de suporte, como oxigênio e Fluidoterapia, juntamente com antibioticoterapia para gerenciando infecções bacterianas secundárias (192). Pacientes com novo coronavírus ou COVID-19 pneumonia que são ventiladas mecanicamente com frequência requerer sedativos analaesics e até mesmo drogas de relaxamento muscular para prevenir o pulmão relacionado ao ventilador prejuízo associado com Humano-máquina incoordenação (122). O resultado obtido a partir de um estudo clínico de quatro pacientes infectados com COVID-19 alegou que a terapia combinada usando lopinavir / ritonavir, arbidol e Shufeng Jiedu cápsulas (Medicina Tradicional Chinesa) foi encontrado para ser eficaz no tratamento da pneumonia COVID-19 (193). É difícil avaliar a terapêutica potencial de uma droga ou uma combinação de drogas para o gerenciando uma doença com base em uma amostra tão limitada do tamanho. Antes de escolher o agente terapêutico ideal para o manejo da COVID-19, clínico randomizadol, os estudos de controle devem ser realizados com uma população de estudo.

Medicamentos Antivirais

Várias classes de medicamentos antivirais usados rotineiramente, como oseltamivir (inibidor da neuraminidase), aciclovir, ganciclovir, e ribavirina, não têm qualquer efeito sobre COVID-19 e, portanto, não são recomendados (187). O Oseltamivir, um inibidor da neuraminidase, foi explorado em hospitais chineses por tratar suspeitos Casos de COVID-19, embora eficácia comprovada contra O SARS-CoV-2 ainda está faltando para este medicamento (7). O potencial antiviral vitro de medicamentos aprovados pela moda, viz., Os pacientes com COVID-19 que apresentam sinais graves são tratado sintomaticamente junto com a oxigenoterapia. Em casos em que os pacientes progridem para insuficiência respiratória e tornar-se refratário ao oxigênio terapia, ventilação mecânica é necessária. O choque séptico induzido por COVID-19 pode ser gerenciado por fornecer suporte hemodinâmico adequado (299). Várias classes de drogas estão sendo atualmente avaliados por seu potencial de ação terapêutica contra SARS-CoV - 2. Agentes terapêuticos que têm a atividade anti-SARS-CoV-2 pode ser amplamente classificada em três categorias: drogas que bloqueiam a entrada de vírus na célula hospedeira, drogas que bloqueiam a replicação viral bem como sua sobrevivência dentro da célula hospedeira, e drogas que atenuam a resposta imune exagerada do hospedeiro (300). Uma tempestade inflamatória de citocinas é comumente visto em pacientes com COVID-19 gravemente doentes. Portanto, eles podem se beneficiar do uso de anti-inflamação oportuna, tratamento. Terapia anti-inflamatória usando drogas como glicocorticóides, inibidores de citocinas, JAK inibidores e cloroquina / hidroxicloroquina deve ser feito somente após analisar o risco / benefício proporção em pacientes com COVID-19 (301). Não tem quaisquer estudos sobre a aplicação de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) para COVID-19-pacientes infectados. No entanto, razoável peças de evidência estão disponíveis que ligam NSAID e SARS, juntamente com a adoção e fortalecimento de poucas medidas de precaução devido ao desconhecida natureza deste novo vírus (36, 189). Atualmente, o curso principal de tratamento para Pacientes gravemente afetados com SARS-CoV-2 internados em hospitais incluem ventilação mecânica, unidade de Terapia Intensiva (UTI) admissão, e sintomático e de terapia. Além disso, inibidores da síntese de RNA (lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato), remdesivir, inibidores da neuraminidase, peptídeo (EK1), anti-inflamatórios, abidol e chineses medicina tradicional (Lianhuaqingwen e Cápsulas ShuFengJieDu) podem ajudar na COVID-19 tratamento. No entanto, outros ensaios clínicos estão sendo realizada em relação à sua segurança e eficácia (7). Pode exigir meses a um(S) ano (s) para projetar e desenvolver medicamentos, terapêuticas e vacinas eficazes contra a COVID-19, com avaliação adequada e a aprovação dos órgãos reguladores e mudança para a produção em massa de muitos milhões de doses em níveis comerciais para atender a demanda oportuna de populações em massa em todo o Mundo (9). Continuado necessários esforços para identificar e avaliar medicamentos viáveis e regimes

imunoterapêuticos que potência comprovada revelada no combate a outros vírus, agentes semelhantes ao SARS-CoV-2. Os pacientes com COVID-19 que apresentam sinais graves são peças de evidência estão disponíveis que ligam NSAID usos com a ocorrência de doenças respiratórias e efeitos adversos cardiovasculares. Portanto, como uma abordagem preventiva, é melhor recomendar o uso de AINEs como a opção de primeira linha para gerenciar Sintomas da COVID-19 (302). O uso de corticosteróides em pacientes com COVID-19 ainda é uma questão de controvérsia e requer mais sistemática clínico. As diretrizes que foram apresentadas para gerenciar adultos gravemente doentes sugerem o uso de corticosteroides sistêmicos em ventilação mecânica para adultos com SDRA (303). O uso generalizado de corticosteróides não são indicados na COVID-19, uma vez que existem algumas preocupações associadas ao uso de corticosteróides na pneumonia viral. Terapia com células-tronco usando células-tronco mesenquimais (MSCs) é outra estratégia esperançosa que pode ser usada em casos clínicos de COVID-19 devido a sua capacidade imunomoduladora potencial. Pode ter um papel benéfico na atenuação da tempestade de citocinas que é observado em casos graves de SARS-CoV-2, reduzindo assim a mortalidade. Entre os diferentes tipos de MSCs, cordão umbilical expandido MSCs pode ser considerado um potencial terapêutico agente que requer validação adicional para gerenciamento de pacientes com COVID-19 gravemente doentes (304). Medicamentos antivirais de amplo espectro reaproveitados.

Terapêutica e drogas

Não existe um tratamento antiviral específico atualmente licenciado para infecções por MERS e SARS-CoV, e o foco principal em ambientes clínicos permanece em diminuir os sinais clínicos e fornecer suporte e cuidado (183-186). Medicamentos eficazes para gerenciar COVID-19 doentes incluem remdesivir, lopinavir / ritonavir sozinho ou em mistura com interferão beta, convalescente anticorpos plasmáticos e monoclonais (MAbs); no entanto, questões de eficácia e segurança desses medicamentos requer ensaios clínicos adicionais (187, 281). O ensaio controlado de lopinavir potenciado com ritonavir e o tratamento com interferão alfa 2b foi realizado em pacientes hospitalizados com COVID-19 (ChiCTR2000029308) (188). Além disso, o uso de hidroxicloroquina e tocilizumab para seu papel potencial na modulação de respostas inflamatórias nos pulmões e efeito antiviral foi proposto e discutido em muitos artigos de pesquisa. Ainda assim, não ensaios clínicos à prova de idiotas foram publicados (194, 196, 197, 261-272). Recentemente, um ensaio clínico conduzido em pacientes adultos que sofrem grave de COVID-19 não revelou nenhum benefício do tratamento lopinavir-ritonavir sobre cuidados Padrão (273). Os esforços para controlar a infecção por SARS-CoV-2 utilizar estratégias definidas seguidas contra MERS e SARS, juntamente com a adoção e fortalecimento de uma vacina, e a vacina II-chave do peptide COVID-19 é em ensaios pré-clínicos (297). Da mesma forma, a OMS, em seu site oficial, mencionou uma lista detalhada de agentes vacinais COVID-19 que estão sob consideração. Diferentes fases dos ensaios estão em andamento para vacinas vivas de vírus atenuados, formaldeído vacina inativada de alúmen, Vetor de adenovírus tipo 5 vacina, vacina mRNA encapsulada por LNP, DNA vacina plasmídica e proteína S, S-trímero e li-chave peptídeo como vacina de proteína de subunidade, entre outros (298). O processo de desenvolvimento da vacina geralmente leva aproximadamente dez anos, no caso de vacinas inativadas ou vivas atenuadas, uma vez que envolve a geração de dados de eficácia a longo prazo. No entanto, isso foi reduzido para 5 anos durante a emergência da Ebola para vacinas vetorais virais. Na urgência associada aos surtos de COVID-19, esperamos uma vacina até o final deste ano (343). O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra COVID-19 com alta velocidade e precisão é o resultado combinado de avanços em computação Biologia, síntese de genes, engenharia de proteínas e invenção de plataformas avançadas de fabricação (342). A natureza recorrente dos surtos de coronavírus apela ao desenvolvimento de um pan-coronavírus, vacina que pode produzir anticorpos reativos cruzados. (181). A CEPI também financiou a Moderna para desenvolver uma vacina para COVID-19 em parceria com o Centro de pesquisa de vacinas (VRC) do National Instituto de Alergia e doenças infecciosas (NIAID), parte dos Institutos Nacionais de saúde (NIH) (182). Ao empregar a tecnologia da plataforma de vacinas mRNA, a candidata a vacina expressando pico SARS-CoV-2 é provável que a proteína passe por testes clínicos no próximos meses (180). Em 16 De Março De 2020, Jennifer Haller se tornou a primeira pessoa fora da China a receber uma vacina experimental, desenvolvida

por Moderna, contra este vírus pandêmico. Moderna, junto com os produtos biológicos da China, CanSino Biologics, tornou-se o primeiro grupo de pesquisa a lançar pequenos ensaios clínicos de vacinas contra COVID-19. Seu estudo é avaliar a segurança da vacina e a capacidade de desencadear respostas imunes (296). Cientistas de todo o mundo estão se esforçando desenvolver vacinas de trabalho com proteção robusta imunidade contra COVID-19. Candidatos à vacina, como a vacina mRNA-1273 SARS-CoV-2, INO-4800, Vacina contra coronavírus de DNA e adenovírus tipo 5, Vector vaccine candidate (Ad5-nCoV), são alguns exemplos em ensaios clínicos de fase I, enquanto Auto-vacina amplificadora de RNA, COVID recombinante oral-19 vacina, BNT162, covid-19 à base de plantas, vacina, e a vacina II-chave do peptide COVID-19 é por ser mais baixo. É necessária uma análise genética adicional entre SARS-CoV - 2 e diferentes cepas de SARS-CoV e CoVs semelhantes a SARS (SL) para avaliar a possibilidade de reaproveitamento de vacinas contra a COVID-19. Esta estratégia será útil no cenário de um surto, já que muito tempo pode ser salvo, porque a avaliação preliminar, inclusive em estudos in vitro, já seriam concluídos para tal candidatos à vacina. Vacinas de subunidade multiepitótopo podem ser consideradas uma estratégia preventiva promissora contra a atual Pandemia COVID-19. In silico e avançando ferramentas imunoinformáticas podem ser usadas para desenvolver vacinas de subunidade multiepitópica. As vacinas que são projetados por esta técnica pode ser avaliado mais usando estudos de encaixe e, se encontrado eficaz, então pode ser avaliado em modelos animais (365). Identificar epítomos que têm o potencial de tornar-se um candidato a vacina é fundamental para o desenvolvimento uma vacina eficaz contra COVID-19. A abordagem imunoinformática tem sido usada para o reconhecendo epítomos essenciais de T citotóxico linfócitos e células B da superfície glicoproteína do SARS-CoV-2. Recentemente, alguns epítomos foram reconhecidos a partir do SARS-CoV-2 glicoproteína de superfície. Os epítomos selecionados alvo explorado simulações dinâmicas moleculares, foi controlado e adotando medidas de prevenção apropriado e restrito e controle, e pacientes para ensaios clínicos não estarão disponíveis. Os recém medicamentos desenvolvidos não podem ser comercializados devido à falta usuários. A proteína S desempenha um papel significativo na indução de imunidade protetora contra SARS-CoV mediando respostas de células T e neutralizando produção de anticorpos (168). Nas últimas décadas, vimos várias tentativas de desenvolver uma vacina contra coronavírus humanos usando a proteína S como o alvo (168, 169). No entanto, o desenvolvimento das vacinas têm aplicação mínima, mesmo entre cepas intimamente relacionadas do vírus, devido à falta de proteção cruzada. Isso se deve principalmente a ampla diversidade existente entre os diferentes variantes antigênicas do vírus (104). A contribuições das proteínas estruturais, como spike (S), matriz (M), envelope pequeno (E), e nucleocapsídeos (n) proteínas, de SARS-CoV para induzir a imunidade protetora foi avaliada, expressando-os em uma parainfluenza recombinante vírus tipo 3 vetor (BHPV3). De nota, o resultado foi conclusivo que a expressão de M, E OU N e proteínas sem a presença de proteína S não terapêutica e regimes de drogas para combater emergentes vírus (161-163 , 280). Várias tentativas estão sendo feito para projetar e desenvolver vacinas para CoV, principalmente visando a glicoproteína de pico. No entanto, devido à grande diversidade em variantes antigênicas, proteção cruzada renderizada pelas vacinas são significativamente limitadas, mesmo dentro da estirpes de um subcluster filogenético (104). Devido a falta de terapia antiviral eficaz e vacinas no cenário atual, precisamos depender apenas de implementação de medidas eficazes de controle de infecção para diminuir o risco de possível transmissão nosocomial (68). Recentemente, o receptor para SARS-CoV-2 foi estabelecida como a conversão de angiotensina enzima 2 humana (hACE2), e o vírus foi encontrado para entrar na célula hospedeira principalmente por endocitose. Foi também descoberto que os principais componentes que têm um papel na entrada viral incluem PIKfyve, TPC2, e cathepsin L. esses achados são críticos, uma vez que o os componentes descritos acima podem atuar como candidatos para vacinas ou medicamentos terapêuticos contra SARS-CoV-2 (293). A maioria das opções de tratamento e estratégias que estão sendo avaliadas para SARS-CoV-2 (COVID-19) foram retirados de nossas experiências anteriores no tratamento de SARS-CoV, MERS-CoV e outras doenças virais emergentes. Várias taxas, terapêuticas, surtos de doenças, propagação da comunidade, eventos de transmissão agrupados, pontos quentes, e potencial superspreader do SARS-CoV-2 / COVID-19 justificar a exploração total de doenças em tempo real, mapeamento e empregando sistema de informações geográficas (SIG), como o software GIS Kosmo 3.1, ferramentas e painéis em tempo real baseados na web, aplicativos e avanços na tecnologia da informação (356 359). Os pesquisadores também desenvolveram algumas previsões ferramentas / modelos, como o modelo de previsão risco, ferramenta de avaliação de viés (PROBAST) e crítica avaliação e extração de dados para revisões sistemáticas

de estudos de modelagem de previsão (CHARMS), que poderiam ajudar a avaliar a possibilidade de obter as estimativa do prognóstico em pacientes; no entanto, esses modelos podem sofrer de problemas de viés e, portanto, não pode ser considerado completamente confiável, o que requer o desenvolvimento de preditores novos e confiáveis (360).

Vacinas, Terapêuticas e DROGAS

Vírus emergentes recentemente, como Zika, Ebola, e vírus Nipah, e suas graves ameaças aos humanos começaram uma corrida para explorar o design e desenvolvimento de vacinas avançadas, profiláticas, terapêutica e regimes de drogas para combater emergentes. Um caso suspeito de infecção por COVID-19 é dito para ser confirmado se o trato respiratório aspirar ou amostras de sangue teste positivo para SARS-CoV-2 nucleico ácido usando RT-PCR ou pela identificação de SARS-CoV-2 sequência genética no trato respiratório aspirar ou amostras de sangue (80). O paciente será confirmado como curado quando dois resultados subsequentes de esfregaço oral são negativo (153). Recentemente, o vírus vivo foi detectado na saliva auto-coletada de pacientes infectados com COVID-19. Esses resultados foram confirmativos de usando saliva como um espécime não invasivo para o diagnóstico de infecção por COVID-19 em suspeita indivíduos (152). Também foi observado que a triagem inicial de pacientes COVID-19 infectados com RT-PCR pode dar resultados negativos, mesmo que tenham achados de TC de tórax sugestivos de infecção. Portanto, para o diagnóstico preciso de COVID-19, uma combinação de testes de esfregaço repetidos usando RT-PCR e a tomografia computadorizada é necessária para evitar que o possibilidade de resultados falso-negativos durante a doença triagem (154). RT-PCR é o teste mais utilizado para diagnosticar COVID-19. No entanto, tem algumas limitações significativas do ponto de vista clínico, uma vez que não dará qualquer clareza sobre a progressão da doença. O PCR digital da gota (ddPCR) pode ser usado para a quantificação da carga viral nas amostras obtidas de vias respiratórias inferiores.

Recentemente, 95 sequências genômicas de comprimento total de Cepas SARS-CoV-2 disponíveis no mercado nacional Centro de informação em Biotecnologia e GISAID, os bancos de dados foram submetidos a múltiplas sequências de alinhamento e análises filogenéticas para estudar variações no genoma viral (260). Todo o viral, as cepas revelaram alta homologia de 99,99% (99,91% a 100%) no nível de nucleotídeo e 99,99% (99,79% a 100%) no nível de aminoácidos. Geral verificou-se que a variação foi baixa nas regiões ORF, com 13 sites de variação reconhecidos em 1a, 1b, S, 3a, M, 8, e n regiões. Taxas de mutação de 30,53% (29/95) e 29,47% (28/95) foram observados em nt 28144 (ORF8) e nt 8782 (ORF1a) posições, respectivamente. Devido para tais mutações seletivas, algumas regiões específicas de SARS-CoV-2 não deve ser considerado para projetar primers e sondas. A referência SARS-CoV-2 sequência pode abrir caminho para estudar biologia molecular e patobiologia, juntamente com o desenvolvimento de diagnóstico e prevenção e controle adequados de estratégias para combater o SARS-CoV-2 (260). Ácidos nucleicos do SARS-CoV-2 podem ser detectados de amostras (64) como lavagem broncoalveolar líquido, escarro, cotonetes nasais, escova do broncoscópio da fibra amostra de biópsia, esfregaços faríngeos, fezes, sangue, e urina, com diferentes níveis de diagnóstico desempenhado (Tabela 2) (80, 245, 246).

Diagnóstico de SARS-CoV-2 (COVID-19)

Testes de RNA podem confirmar o diagnóstico de casos SARS-CoV-2 (COVID-19) com RT-PCR em tempo real ou sequenciamento de próxima geração (148, 149, 245, 246). Presente em , técnicas de detecção de ácido nucleico, como RT-PCR, são considerados um método eficaz para confirmar o diagnóstico em casos clínicos de COVID-19

(148). Várias empresas em todo o mundo são atualmente com foco no desenvolvimento e marketing. Kits de detecção de ácido nucleico específicos para SARS-CoV-2. Vários laboratórios também estão desenvolvendo seus próprios RT-PCR interno. Um deles é o kit de detecção de ácido nucleico produzido pela Shuoshi Biotecnologia (método de PCR de fluorescência dupla) (150). Até 30 de Março de 2020, os EUA alimentos e drogas administração (FDA) concedeu 22 in vitro autorizações de uso de emergência (EUA), incluindo para o painel de diagnóstico RT-PCR para a detecção universal de betacoronavírus semelhantes a SARS e detecção específica de SARS-CoV-2, desenvolvido pelo CDC dos EUA (Tabela 1) (258, 259). desempenho (Tabela 2) (80, 245, 246). As cargas virais de SARS-CoV-2 foram medidos usando N-gene-RT-PCR quantitativo específico no cotonete da garganta e amostras de escarro coletadas de infectados com COVID-19. Os resultados indicaram que a carga viral atingiu o pico em torno de 5 a 6 dias após o início dos sintomas, e variou de 104 a 107 cópias / ml durante este tempo (151). Em outro estudo, o vírus verificou-se que a carga foi maior nos cotonetes nasais do que os cotonetes de garganta Obtidos da pacientes sintomáticos (82). Embora inicialmente fosse, pensei que a carga viral estaria associada a problemas, resultando em alguns relatos de casos mostraram indivíduos assintomáticos com altas cargas virais (247). Recentemente, a carga viral em nasal e garganta foram determinados swabs de 17 pacientes sintomáticos, e cargas virais mais altas foram registradas logo após o início dos sintomas, particularmente no nariz em comparação com a garganta. O padrão do nucleico viral, o derramamento ácido de pacientes infectados com SARS-CoV-2 foi semelhante ao dos pacientes com influenza, mas parecia ser diferente do dos pacientes com SARS-CoV. A carga viral detectada em pacientes assintomáticos se assemelhava ao de pacientes sintomáticos estudados na China, que reflete a perspectiva de transmissão de pacientes assintomáticos ou sintomáticos com os sinais e sintomas mínimos (82). Outro estudo,

Da mesma forma, os Serviços veterinários nacionais, Laboratórios do USDA relataram COVID-19 em tigres e leões que exibiam sinais respiratórios como tosse seca e Chiado. Os animais do zoológico são suspeita de ter sido infectada por um assintomático zookeeper (335). O número total de COVID-19-casos positivos em seres humanos estão aumentando em alta taxa, criando assim condições ideais para viral transbordamento para outras espécies, como porcos. Evidência obtido a partir de SARS-CoV sugere que os porcos podem obter infectado com SARS-CoV-2 (336). Entretanto, a inoculação experimental com SARS-CoV-2 não conseguiu infectar porcos (329). Estudos adicionais são necessários para identificar os possíveis reservatórios animais de SARS-CoV-2 e a variação sazonal na circulação desses vírus na população animal. Colaboração de pesquisa entre os setores de saúde humana e animal está tornando-se uma necessidade para avaliar e identificar os possíveis fatores de risco de transmissão entre animais e humanos. Tal cooperação ajudará a conceber estratégias eficientes para a gestão de emergentes de doenças zoonóticas (12).

Há um aumento constante nos relatórios de COVID-19 em animais de companhia e Selvagens ao redor mundo. Estudos adicionais são necessários para avaliar o potencial dos animais (especialmente companheiro animais) para servir como um hospedeiro reservatório eficiente que pode alterar ainda mais a dinâmica de humano para humano transmissão (330). Até à data, dois cães de estimação (Hong Kong) e quatro gatos de estimação (um Cada da Bélgica e Hong Kong, dois dos Estados Unidos) testaram positivo para SARS-CoV-2 (335). Organização mundial de saúde animal (OIE) confirmou o diagnóstico de COVID-19 em cães e gatos devido à transmissão humano-animal (331). A similaridade observada na sequência gênica da SARS-CoV-2 de um dono de animal infectado e seu cachorro confirma ainda a ocorrência de transmissão humano para animal (333). Mesmo que assintomático, as espécies felinas devem ser consideradas uma potencial rota de transmissão de animais para humanos (326). No entanto, atualmente, não há relatos de SARS-CoV-2 transmitidos de felinos para seres humanos. Com base nas evidências atuais, podemos concluir que os gatos são suscetíveis ao SARS-CoV-2 e podem serem infectados por seres humanos. No entanto, evidências de gato-Sistema (30).

Os coronavírus bovinos (BoCoVs) são conhecidos por infectar vários ruminantes domésticos e selvagens (126). BoCoV causa diarreia neonatal em bovinos adultos, levando a diarreia sangrenta (disenteria de Inverno) e complexo de doenças respiratórias (febre do transporte) em bovinos de todas as faixas etárias (126). Os vírus semelhantes a BoCoV também foi observado em humanos, sugerindo seu zoonótico potencial também (127). Felino entérico e felino os vírus da peritonite infecciosa (FIP) são os dois principais CoVs felinos (128), onde CoVs felinos podem afetar o trato gastrointestinal, cavidade abdominal (peritonite), trato respiratório e sistema nervoso central (128). Os caninos também são afetados por CoVs que se enquadram em diferentes gêneros, a saber, coronavírus entérico

canino em Alphacoronavirus e respiratório canino coronavírus em Betacoronavirus, afetando o entérico e do trato respiratório, respectivamente (129, 130). IBV, sob Gammacoronavirus, causa doenças de sistemas respiratório, urinário e reprodutivo, com perdas econômicas substanciais em frangos (131, 132). Em pequenos animais de laboratório, vírus da hepatite de rato, Rat sialodacryoadenitis coronavirus, e cobaia e os coronavírus de coelho são os principais CoVs associado a manifestações de doenças como enterite, hepatite e infecções respiratórias (10, 133). Síndrome da diarreia aguda dos suínos coronavírus

A infecção por coronavírus está ligada a diferentes tipos de manifestações clínicas, variando de enterite em vacas e porcos, respiratório superior em galinhas e infecções respiratórias fatais em humanos (30). Entre os gêneros CoV, Alphacoronavirus e o Betacoronavirus infecta mamíferos, enquanto Gammacoronavirus e Deltacoronavirus principalmente infectam pássaros, peixes e, às vezes, mamíferos (27, 29, 106). Vários novos coronavírus que vêm sob o gênero Deltacoronavirus foram descobertos no passado por pássaros, como Wigeon coronavirus HKU20, Bulbul coronavirus HKU11, Munia coronavirus HKU13, coronavírus de olho branco Hku16, coronavírus da Garça-real hku19, e coronavírus moorhen comum HKU21, bem como de suínos (coronavírus suíno HKU15) (6, 29). Vírus da gastroenterite transmissível (TGEV), Vírus suínos epidêmico da diarreia (PEDV), e suíno vírus da encefalomyelite hemaglutinante (PHEV) são alguns dos coronavírus dos suínos. Entre eles, TGEV e PEDV são responsáveis por causar gastroenterite grave em leitões jovens com notável morbidade e mortalidade. Infecção com O PHEV também causa infecção entérica, mas pode causar encefalite devido à sua capacidade de infectar o sistema nervoso.

Os estudos in vitro e in vivo realizados no vírus isolado confirmou que há um risco potencial para o ressurgimento do infecção dos vírus que estão atualmente circulando na população de morcegos (105).

Patologia Clínica do SARS-CoV-2 (COVID-19)

A doença causada pelo SARS-CoV-2 também é nomeado pneumonia contagiosa específica grave (SSCP), pneumonia de Wuhan e, recentemente, COVID-19 (110). Em comparação com SARS-CoV, SARS-CoV-2 tem patogênese menos grave, mas tem capacidade de transmissão, como evidenciado pela rápida crescente de casos de COVID-19 (111). O período de incubação do SARS-CoV-2 em família verificou-se que os aglomerados eram de 3 a 6 dias (112). Meio período de incubação da COVID-19 foi de 6,4 dias, variando de 2,1 a 11,1 dias (113). Entre um grupo afetado precoce de 425 pacientes, 59 anos foi a idade mediana, dos quais mais homens foram afetados (114). Semelhante ao SARS e MERS, a gravidade deste nCoV é alto em faixas etárias acima de 50 anos (2,115). Os sintomas da COVID-19 incluem febre, tosse, mialgia ou fadiga e, menos comumente, dor de cabeça, hemoptise e diarreia (116, 282). Os pacientes infectados com SARS-CoV - 2 em Wuhan durante. Após o surto de SARS na China, Os vírus semelhantes ao SARS-CoV foram isolados de Civetas de palmeiras do Himalaia (*Paguma larvata*) e cães-guaxinim (*Nyctereutes procyonoides*) encontrados em um mercado de Animais vivos em Guangdong, China. Os isolados de animais obtidos no mercado de Animais vivos reteve uma sequência de 29 nucleotídeos que não era presente na maioria dos isolados humanos (78). Os resultados foram críticos para identificar a possibilidade de transmissão interespecies em SARS-CoV. Maior diversidade e prevalência de coronavírus bat nesta região em comparação com aqueles em relatórios anteriores indicam um hospedeiro / patógeno coevolução. SARS-como coronavírus também foram encontrados circulando no Morcego-ferradura Chinês (*Rhinolophus sinicus*) população. Os estudos in vitro e in vivo realizados.

O coronavírus é o exemplo mais proeminente de um vírus que cruzou a barreira da espécie duas vezes de animais selvagens para humanos durante SARS e MERS surtos (79, 102). A possibilidade de atravessar a barreira de espécies pela terceira vez também foi suspeita no caso do SARS-CoV-2 (COVID-19). Os morcegos são reconhecidos como um possível reservatório natural hospedeiro da infecção por SARS-CoV e MERS-CoV. Em contraste, o possível host intermediário é o civeta de palma para SARS-CoV e o camelo dromedário para infecção por MERS-CoV (102). Morcegos são considerados os hospedeiros ancestrais para SARS e MERS (103). Os

morcegos também são considerados o hospedeiro reservatório de humanos coronavírus como HCoV-229e e HCoV-NL63 (104). No caso da COVID-19, existem duas possibilidades de transmissão primária: pode ser transmitido através de hosts intermediários, semelhantes para o de SARS e MERS, ou diretamente de morcegos (103). O paradigma de emergência apresentado no Surto de SARS sugere que o SARS-CoV se originou de morcegos (reservatório) e depois saltou para civetas (host intermediário) e mudanças incorporadas dentro o domínio de ligação ao receptor (RBD) para melhorar a ligação ao civet ACE2. Este vírus adaptado à civeta, durante sua exposição subsequente a humanos ao vivo mercados, promoveu novas adaptações que resultaram na cepa epidêmica (104). A transmissão também outro estudo, o número reprodutivo médio de O COVID-19 foi considerado 3,28, o que é significativamente maior do que a estimativa inicial da OMS de 1.4 a 2.5 (77). É muito cedo para obter o R_0 exato valor, uma vez que existe a possibilidade de viés devido a dados insuficientes. O valor R_0 mais alto é indicativo do potencial mais significativo de transmissão do SARS-CoV-2 em uma população suscetível. Isto não é a primeira vez que as práticas culinárias da China foram culpados pela origem do novo coronavírus em humanos. Anteriormente, os animais presentes no mercado de Animais vivos foram identificados como sendo o hospedeiros intermediários do surto de SARS na China (78). Várias espécies de vida selvagem foram encontradas para abrigar cepas de coronavírus potencialmente em evolução que podem superar a barreira das espécies (79). Um dos principais princípios da cultura alimentar chinesa é que vivem-animais abatidos são considerados mais nutritivos (5). Após 4 meses de luta que durou de Dezembro de 2019 a março de 2020, O COVID-19 a situação agora parece estar sob controle na China. Mercados umidos de animais reabriram e as pessoas começaram a comprar morcegos, cães, gatos, pássaros, escorpiões, texugos, coelhos, pangolins (tamanduás escamosos), visons, sopa de civeta de Palma, avestruzes, hamsters, estalando tartarugas, patos, peixes, crocodilos siameses e outros para o SARS-CoV (17, 87, 254, 255). Varia os países deram recomendações aos seus pessoas que viajam para a China (88, 89). Em comparação com os surtos anteriores de coronavírus causados pela SARS-CoV e MERS-CoV, a eficiência do SARS-CoV-2 a transmissão humano-humano foi pensada para ser menos. Essa suposição foi baseada na constatação de que os profissionais de saúde foram afetados menos do que em surtos anteriores de coronavírus fatais (2). Os eventos de Superspreading são considerados os principais culpado pela extensa transmissão da SARS e MERS (90, 91). Quase metade do MERS-CoV casos relatados na Arábia Saudita São secundários origem que ocorreu através do contato com infectados indivíduos assintomáticos ou sintomáticos através de transmissão humano-humano (92). Ocorrência de eventos de superespalhamento no surto de COVID-19, não pode ser descartado até que sua possibilidade seja avaliada. Como SARS e MERS, COVID-19 também pode infectar o trato respiratório inferior, com sintomas mais leves (27). O número básico de reprodução do COVID-19 verificou-se que está na faixa de 2,8 a 3,3 com base em relatórios em tempo real e 3.2 a 3.9 com base no previsto casos infectados (84). possível origem de saks. com-2 e o modo mst da transmissão da doença ainda não foi identificada (70). Análise do grupamento inicial de infecções sugere que os indivíduos infectados tiveram uma exposição comum point, um mercado de frutos do mar em Wuhan, província de Hubei, China (Fig. 6). Os restaurantes deste mercado são conhecido por fornecer diferentes tipos de selvagem animais para consumo humano (71). O Huanan Mercado de frutos do mar do Sul da China também vende Animais vivos, como aves, morcegos, cobras e marmotas (72). Presente pode ser o ponto em que zoonótico (animal-to-transmissão humana ocorreu (71). Embora O SARS-CoV-2 é acusado de ter se originado de um hospedeiro animal (origem zoonótica) com mais transmissão de humanos-para-humanos (Fig. 6), a probabilidade da transmissão de alimentos deve ser descartada com outras investigações, uma vez que é uma possibilidade latente (1). Além disso, outras rotas potenciais e esperadas seria associado à transmissão, como em outros vírus respiratórios, por contato direto, como agitação nas mãos contaminadas, ou pelo contato direto com superfícies contaminadas (Fig. 6). Ainda assim, se o sangue transfusão e transplante de órgãos (276), bem como como vias transplacentárias e perinatais, são possíveis as rotas para a transmissão do SARS-CoV-2 precisam ser determinado (Fig. 6).

O surto de COVID-19 também foi associado a graves impactos econômicos globalmente devido à interrupção repentina do comércio global e cadeias de suprimentos que forçaram empresas multinacionais a tomar decisões que levaram a uma perdas economia significativa (66). O recente aumento do número de pacientes gravemente doentes confirmados com COVID-19 já superou os suprimentos de terapia intensiva, limitar os Serviços de terapia intensiva a apenas um pequeno pacientes críticos (67). Isso também pode contribuíram para o aumento da taxa de mortalidade de casos observado no surto de COVID-19.

Ponto de vista sobre a transmissão SARS-CoV-2

Propagação e Emergência

O novo coronavírus foi identificado dentro de 1 mês (28 dias) do surto. Isso é impressionante rápido em comparação com o tempo necessário para identificar a SARS-CoV relatado em Foshan, Província de Guangdong, China (125 dias) (68). Imediatamente após a confirmação da etiologia viral, os chineses virologistas rapidamente liberaram a sequência genômica de SARS-CoV-2, que desempenhou um papel crucial em controlando a disseminação deste romance recém-emergido coronavírus para outras partes do mundo (69). A possível origem do SARS-CoV-2 e o primeiro modo de Genomas e subgenomas do coronavírus codificam seis ORFs (31). A maioria dos 5' end está ocupada por ORF1a / b, que produz 16 nsps. Doi poliproteínas, ppla e pplab, são inicialmente produzidas de ORF1a / b por um frameshift -1 entre ORF1a e ORF1b (32). As proteases codificadas pelo vírus clivam poliproteínas em nsps individuais (protease principal [Mpro], protease semelhante à quimotripsina [3clpro] e proteases semelhantes a papaína [PLPs]) (42). SARS-CoV-2 também codifica esses nsps, e suas funções foram elucidados recentemente (31). Notavelmente, a diferença entre SARS-CoV - 2 e outros CoVs é a identificação de uma nova proteína putativa curta dentro da banda ORF3, uma proteína secretada com uma hélice alfa e folha beta com seis vertentes codificadas por ORF8 (31). Os coronavírus codificam quatro grandes estruturas proteínas, nomeadamente, Pico (S), membrana (M), envelope (E), e nucleocapsídeo (N), que são descritos em detalhe abaixo.

Glicoproteína S

A proteína Coronavirus s é uma grande e multifuncional proteína transmembrana viral classe I.

Além disso, o SARS-CoV-2 é geneticamente distinto de SARS-CoV (similaridade de 79%) e MERS-CoV (quase 50%) (17). COVID-19 está associado a aflições dos pulmões em todos os casos e geradas achados característicos da tomografia computadorizada de tórax, como a presença de múltiplas lesões nos lobos pulmonares que aparecem como estruturas opacas densas em vidro fosco que ocasionalmente coexistem com sombras de consolidação (18).

emergência sanitária em 31 de janeiro de 2020; posteriormente, em 11 de Março de 2020, eles declararam que era uma pandemia. No momento, não estamos em posição de efetivamente tratar COVID-19, uma vez que nenhum aprovou vacinas nem medicamentos antivirais específicos para o tratamento as infecções humanas por CoV estão disponíveis (7-9). Mais as nações estão atualmente fazendo esforços para evitar que o propagação deste vírus potencialmente mortal por implementação de estratégias preventivas e de controle. Em animais domésticos, as infecções por CoVs são associado a um amplo espectro de condicao patologia. Além do vírus da bronquite infecciosa, CoV respiratório canino, e vírus da hepatite do rato, Os CoVs estão predominantemente associados a doenças gastrointestinais (10). O surgimento de novos CoVs podem ter se tornado possíveis por causa de vários CoVs sendo mantidos em seu hospedeiro natural, o que poderia ter favorecido a probabilidade de genética recombinação (10). Alta diversidade genética e a capacidade de infectar várias espécies hospedeiras é resultado de mutações de alta frequência em CoVs, que ocorrem devido para a instabilidade do RNA dependente de RNA polimerases junto com taxas mais altas de homólogos Recombinação de RNA (10, 11). Identificação da origem do SARS-CoV-2 e a evolução do patógeno será útil para vigilância de doenças(12).

Da experiência com vários surtos associado a vírus emergentes conhecidos, maior a patogenicidade de um vírus é frequentemente associada a menor transmissibilidade. Comparado ao emergente vírus como o vírus Ebola, avian H7N9, SARS-CoV, e MERS-CoV, SARS-CoV-2 tem relativamente menor patogenicidade e transmissibilidade

moderada (15). O risco de morte entre indivíduos infectados com COVID-19 foi calculado usando a infecção risco de fatalidade (IFR). O IFR foi encontrado para estar na faixa de 0,3% a 0,6%, o que é comparável a isso de uma pandemia de gripe Asiática anterior (1957 a 1958) (73, 277). Notavelmente, a reanálise do COVID-19 curva pandêmica do cluster inicial de casos apontou para considerável transmissão humano-para-humano. É opinado que a história de exposição de SARS-CoV-2 no mercado de frutos do mar de Wuhan originado da transmissão humano-humano em vez do que a transmissão de animal para humano (74); no entanto, em luz do transbordamento zoonótico em COVID-19, também é cedo para endossar totalmente essa ideia (1). Seguindo a infecção inicial, transmissão de humano para humano tem observado com uma reprodução preliminar número (R_0) estimativa de 1,4 a 2,5 (70, 75), e recentemente, estima-se que seja de 2,24 a 3,58 (76). Em outro estudo, o número reprodutivo médio da gama de hospedeiros, produzindo sintomas e doenças variando do resfriado comum a grave e em última análise, doenças fatais, como SARS, MERS e, atualmente, COVID-19. SARS-CoV-2 é considerado um dos sete membros da família CoV que infectar humanos (3), e pertence à mesma linhagem de CoVs que causa SARS; no entanto, este novo vírus é geneticamente distinto. Até 2020, seis CoVs eram conhecido por infectar humanos, incluindo CoV 229e humano (HCoV-229E), HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV e MERS-CoV. Embora SARS-CoV e MERS-CoV resultaram em surtos com alta mortalidade, outros permanecem associado a doenças leves do trato respiratório superior (4). CoVs recém-evoluídos representam uma alta ameaça para a saúde global. O atual surgimento da COVID-19 é o terceiro surto de CoV em humanos no passado 2 décadas (5). Não é por acaso que Fan et al. potencial previsto SARS - ou Mers-como CoV surtos na China após transmissão de patógenos de morcegos (6). A COVID-19 surgiu na China e se espalhou rapidamente por todo o país e, posteriormente, para outros países. Devido à gravidade deste surto e o potencial de propagação em uma escala internacional, a OMS declarou global saúde "emergência de saúde pública de importância internacional" (7). polimorfismo na posição de nucleotídeo 28.144, que resultou na substituição de aminoácidos de Ser por Lys no resíduo 84 da proteína ORF8. Essas variantes com este mutação compõem um único subclado rotulado como 'clade S'33,34. Atualmente, no entanto, os dados de sequência disponíveis não são suficiente para interpretar a transmissão global inicial de sua história do vírus, e padrões de viagem, efeitos fundadores e as medidas de saúde pública também fortemente influenciar a propagação de linhagens particulares, independentemente do potencial biológico diferenças entre diferentes variantes de vírus.

Hospedeiro Animal e transbordamento.

Os morcegos são importantes hospedeiros naturais de alphacoronavírus e betacoronavírus. Parente para SARS-CoV-2 conhecido até o momento é um coronavírus bat detectado em *Rhinolophus affinis* da província de Yunnan, China, chamado 'RaTG13', cujo genoma completo a sequência é 96,2% idêntica à do SARS-CoV-2 (REFERÊNCIA.11). Este vírus bat compartilha mais de 90% de sequência identidade com SARS-CoV-2 em todos os ORFs ao longo do genoma, incluindo o S altamente variável e ORF8

(REFERÊNCIA. 11). Análise filogenética confirma que SARS-CoV-2, clusters próximos com RaTG13 (Fig. 2). A alta genética similaridade entre os suportes SARS-CoV-2 e RaTG13 a hipótese de que o SARS-CoV-2 provavelmente se originou de bats³⁵. Outro coronavírus relacionado foi relatado mais recentemente, em um *Rhinolophus malayanus* bat amostrado em Yunnan Thic romance chapéu virne dennted 'RmYNO2'. Este vírus emergente estabelecerá um nicho em humanos e coexistir conosco por um longo tempo¹⁶⁶. Antes clinicamente vacinas aprovadas estão amplamente disponíveis, não há aposta-ter maneira de nos proteger do SARS-CoV - 2 do que Pessoal comportamentos preventivos, como distanciamento social e usar máscaras e medidas de saúde pública, incluindo testes ativos, Rastreamento de casos e restrições sociais encontro. Apesar de uma inundação de pesquisa SARS-CoV-2 publicado todas as semanas, conhecimento atual deste romance coronavírus é apenas a ponta do iceberg. Origem animal e via de infecção entre espécies de SARS-CoV-2 ainda não foram descobertos. Os mecanismos moleculares do Patogênese da infecção por SARS-CoV-2 e hospedeiro do vírus.

Imunomoduladores. SARS-CoV-2 desencadeia uma resposta imune forte que pode causar citocina síndrome da

tormenta⁰⁶¹. Assim, agentes imunomoduladores que inibem a resposta inflamatória excessiva que seja uma terapia adjuvante potencial para COVID-19. A dexametasona é um corticosteróide frequentemente usado em uma ampla gama de condições para aliviar a inflamação através seus efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores. Recentemente, o ensaio de recuperação encontrou dexametasona mortalidade reduzida em cerca de um terço de pacientes hospitalizado com COVID-19 que receberam mechn invasivo-ventilação e por um quinto em pacientes que recebem oxigenio. Em contraste, nenhum benefício foi encontrado em pacientes sem suporte respiratório ⁴⁶ Tocilizumab e sarilumab, dois tipos deinterleucina-6 Anticorpos específicos do receptor (IL-6) usados anteriormente para tratar vários tipos de artrite, incluindo reumatóide artrite, e síndrome de liberação de citocinas, mostrou efec-tência no tratamento da COVID-19 grave por atten-uando a tempestade de citocinas em um pequeno Trial descontrolado, Bevacizumab é um crescimento endotelial anti-vascular medicação fator (VEGF) que poderia reduzir potencialmente edema pulmonar em pacientes com COVID-19 grave. Eculizumab é um anticorpo monoclonal específico que inibe a proteína C5 do complemento pró-inflamatório. Os resultados preliminares mostraram que induziu uma queda de marcadores inflamatórios e níveis de proteína C-reativa, sugerindo seu potencial para ser uma opção para o tratamento OFSEVERE COVID-19 (REF.148).

Vacina

A vacinação é o método mais eficaz para um longo prazo de estratégia de prevenção e controle da COVID-19 no futuro. Muitas plataformas de vacinas diferentes contra o SARS-CoV-2 está em desenvolvimento, cujas estratégias incluem vetores recombinantes, DNA, mRNA em nano lipídico-partículas, vírus inativados, vírus vivos atenuados e subunidades proteicas¹³⁹⁻¹⁶¹. A partir de 2 Outubro 2020, ~174 vacina-candidatos cine para COVID-19 foram relatados e 51 estavam em ensaios clínicos em humanos (COVID-19 Rastreador de vacinas e terapêuticas). Muitos destes vac-os candidatos a cine estão em teste de fase II, e alguns têm já avançou para os ensaios de fase III. Um randomizado estudo duplo-cego de fase II de um tipo de adenovírus vacina vetorizada expressando a proteína SARS-CoV-2 s, desenvolvido pela CanSino Biologicals e pela Academia de Ciências médicas militares da China, foi conduzido em 603 voluntários adultos em Wuhan. A vacina provou para ser seguro e induzido considerável humoral e cel-resposta imune lular na maioria dos receptores após um único imunização¹². Outra vacina vetorizada, ChAdOx1, vírus em lavagens nasais, saliva, urina e fezes para cima 8 dias após a infecção, e alguns furões ingênuos com apenas o contato indireto foi positivo para RNA viral, sugerem-transmissão aérea *. Além disso, a transmissão do vírus através da superfície ocular e prolongada presença de ARN viral SARS-CoV-2 em amostras fecais também foram documentados ^{01.102}. Os coronavírus podem persistir em superfícies inanimadas por dias, o que também poderia ser o caso para SARS-CoV-2 e poderia representar um risco prolongado de infecção ⁰³. Essas descobertas explicam a rápida Geografia disseminação da COVID-19 e intervenções de saúde pública para reduzir a transmissão proporcionará benefícios para mitigar a epidemia, como se mostrou bem sucedido na China e vários outros países, como a Coreia do Sul ^{9,104,10 s}

Diagnostico

O diagnóstico precoce é crucial para controlar a propagação do COVID-19. Detecção Molecular de SARS-CoV-2 nucleico o ácido é o padrão ouro. Muitos ácido nucleico viral detectam-tion kits visando ORF1b(incluindo RdRp), N, E ou os genes s são comercialmenteavaliável¹⁰⁻¹⁰⁹. Deteccao do tempo varia de vários minutos a horas, dependendo sobre a tecnologia^{106, 107, 109-111} a detecção molecular pode ser afetado por muitos fatores. Embora SARS-CoV-2 foi detectado a partir de uma variedade de fontes respiratórias, incluindo esfregaços de garganta, saliva orofaríngea posterior, esfregaços nasofaríngeos, escarro e líquido brônquico, a carga viral é maior no trato respiratório inferior simples^{11,96, 112-115}. Além disso, o ácido nucleico viral também foi encontrado em amostras do

trato intestinal ou sangue mesmo quando as amostras respiratórias foram negativas' ¹⁶. Por fim, carga viral já pode cair de seu nível máximo na doença ⁷ consequentemente, falsos negativos podem ser comuns quando esfregaços orais e usado, e assim detecção múltipla métodos devem ser adotados para confirmar um COVID-19 diagnóstico ¹¹⁷, ¹⁵ outros métodos de detecção estavam lá-antes usado para superar esse problema. CT peito foi usado para identificar rapidamente um paciente quando a capacidade da detecção molecular foi sobrecarregada em Wuhan. Paciente. Area. Por exemplo, um estudo de coorte em London 44% dos profissionais de saúde da linha de frente de um hospital, foram infectados com SARS-CoV-2 (REF.94). A alta transmissibilidade do SARS-CoV-2 pode ser atribuído às características virológicas únicas de SARS-CoV-2. Transmissão do SARS-CoV ocorreu principalmente após o início da doença e atingiu o pico após dis- aliviar a severidade ⁹⁵. No entanto, a carga viral SARS-CoV-2 nas amostras do trato respiratório superior já estava alto-durante a primeira semana de sintomas e, portanto, o risco de derramamento do vírus faríngeo foi muito alto, o início da infecção ^{96, 97}. Foi postulado que as infecções não documentadas podem representar 79% dos casos documentados devido à alta transmissibilidade do vírus durante a doença leve ou o assintomático período. Um paciente com COVID-19 espalha vírus em gotas líquidas durante a fala. No entanto, menor e partículas muito mais numerosas conhecidas como aerossol partículas também pode ser visualizado, o que pode permanecer no ar por um longo tempo e depois penetrar profundamente nos pulmões quando inalado por alguém else ⁹⁸⁻¹⁰⁰. Trans aerotransportado-a missão também foi observada nos experimentos mencionar. Galpão de furões infectados com SARS-CoV-2.

A patogênese da infecção por SARS-CoV-2 em os humanos se manifestam como sintomas leves a graves a insuficiência respiratória. Na ligação às células epiteliais no trato respiratório, SARS-CoV-2 começa a se replicar e migrando para as vias aéreas e entra alveo-células epiteliais lar nos pulmões. A rápida replicação do SARS-CoV-2 nos pulmões pode desencadear uma forte imunidade. A resposta síndrome da tempestade de citocinas causa síndrome do desconforto piratório e insuficiência respiratória, que é considerada a principal causa de morte em pacientes com COVID-19 (REFS6061). Pacientes com idade mais avançada (>60 anos) e com doenças pré-existent graves têm um risco maior de desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo e death2 - 6 (Fig. 4). A falência de múltiplos órgãos também foi relatado em alguns casos de COVID-19, 1365 Alterações histopatológicas em pacientes com COVID-19 ocorrem principalmente nos pulmões. Análises histopatológicas mostrou dano alveolar difuso bilateral, hialina formação de membrana, descamação de pneumócitos e depósitos de fibrina nos pulmões de pacientes com COVID-19. A inflamação exsudativa também foi mostrada em alguns casos. Ensaios de imunohistoquímica detectados Antígeno SARS-CoV-2 nas vias aéreas superiores, bronquiolar epitélio e epitélio da glândula submucosa, bem como em pneumócitos tipo I e tipo II, macrófagos alveolares e membranas hialinas nos lungs ^{13, 60, 66, 67} Modelos animais usados para estudar SARS-CoV-2 a patogênese da infecção inclui primatas não humanos (macacos rhesus, macacos cynomolgus, saguis e macacos verdes africanos), ratos (ratos do tipo selvagem (com vírus adaptado ao rato) e ACE2 humano-transgênico ou humanos ACE2-knock-in ratos), furões e dourado hamsters ^{13, 868-74}. Em animais primatas não humanos ACE2-Transgenicos ou humanos ACE2-knock-in ratos), els, a maioria das espécies apresenta características clínicas semelhantes às de pacientes com COVID-19, incluindo derramamento de vírus, replicação de vírus e Respostas do hospedeiro ao SARS-CoV-2 infecção ⁹⁷². Por exemplo, no macaco rhesus modelo, altas cargas virais foram detectadas na parte superior e Inibição da replicação do vírus. Inibidores da replicação inclui remdesivir (GS-5734), favilavir (T-705), riba-virina, lopinavir e ritonavir. Com exceção do lopinavir e ritonavir, que inibem 3CLpro, os outros três todos os alvos RdRp128135 (Fig. 5). Remdesivir mostrou atividade contra SARS-CoV-2 in vitro e em vivo ^{128, 136}. Clínico revelou uma menor necessidade de suporte de oxigênio em pacientes com COVID-19 (REF. 137). Resultados preliminares do Ensaio clínico de tratamento adaptativo COVID-19 (ACTT) julgamento pelo Instituto Nacional de Alergia e infecção Doenças (NIAID) relataram que o remdesivir pode encurtar o tempo de recuperação em adultos hospitalizados com COVID-19 em alguns dias em comparação com o placebo, mas a diferença-a mortalidade não foi estatisticamente significativa*. O FDA emitiu uma autorização emergencyuse para rem-desivir para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. É também a primeira opção aprovada pela A União Europeia para o tratamento de adultos e adolescentes com pneumonia que requer oxigênio suplementar. Vários ensaios clínicos internacionais de fase III são contindas para avaliar a segurança e eficácia do remdesivir para o tratamento da COVID-19. Favilavir (t-705), que é um medicamento antiviral aberto no Japão para tratar a gripe, foi aprovado em

China, Rússia e Índia para o tratamento da COVID-19. Um estudo clínico na China mostrou que favilavir significativo, os sinais de melhora dos sinais de doença na imagem torácica e encurtou o tempo para viral clearance¹³⁹. Relatório preliminar no Japão mostrou taxas melhora clínica de 73,8% e 87,8% em relação ao início da terapia com favilavir em pacientes com COVID-19 leve em 7 e 14 dias, respectivamente, e 40,1% e 60,3% em pacientes com COVID-19 grave aos 7 e 14 dias, ou mesmo morrer, enquanto a maioria dos jovens e crianças tem apenas doenças leves (não pneumonia ou leve pneumonia) ou são assintomáticos " 81,82. Notavelmente, o risco da doença não foi maior para mulheres grávidas. Entretanto, evidência de transmissão transplacentar de SARS-CoV-2 de uma mãe infectada a um recém-nascido foi relatado, embora tenha sido um caso isolado^{83, 8}. Na infecção, os sintomas mais comuns são febre, fadiga e seca, tosse 13, 60,0, 81. Os sintomas menos comuns incluem escarro produção, cefaleias, hemoptise, diarreia, anorexia, dor de garganta, dor no peito, calafrios e náuseas e vômitos em estudos de pacientes na China^{1 3,60,80,81}. Olfac autorreferido- os distúrbios taste e taste também foram relatados pelos pacientes na Itália⁵. A maioria das pessoas mostrou sinais de doenças após um período de incubação de 1 - 14 dias (mais comunsem torno de 5 dias), e a dispneia e a pneumonia desenvolveram-se dentro um tempo médio de 8 dias a partir do início da doença". Em um relatório de 72.314 casos na China, 81% dos casos foram classificados como leves, 14% foram casos graves que ventilação necessária em uma unidade de Terapia Intensiva (UTI) e a 5% foram críticos (ou seja, os pacientes tinham falha, choque séptico e / ou disfunção de múltiplos órgãos ou fracasso)".⁸⁶. Na admissão, a opacidade do vidro moído foi o achado radiológico mais comum no tórax calculado, tomografia (TC)^{1360,80,81}. A maioria dos pacientes também desenvolveu linfopenia marcada, semelhante ao que foi observado em pacientes com SARS e MERS, e não sobreviventes desenvolveu vários linfopenia ao do tempo 13, 60, 80, 81. Comparado com pacientes não UTI, os pacientes com UTI apresentaram níveis mais altos Para avaliar a variação genética de diferentes SARS-CoV-2 Cepas, O novo recurso de coronavírus de 2019 Centro Nacional de Bioinformação da China alinhado 77.801 sequências do genoma do SARS-CoV-2 detectaram global e identificou um total de 15.018 mutações, incluindo 14.824 polimorfismos de nucleotídeo único (BIGD)³¹. Na proteína S, quatro alterações de aminoácidos, V483A, L455I, F456V e G476S, estão localizados perto da ligação interface no RBD, mas seus efeitos na ligação ao receptor do hospedeiro é Desconhecido. A alteração D614G em subunidade S1 foi encontrada com muito mais frequência do que outras S sites variantes, e é o marcador de um subclade principal de SARS-CoV-2 (clado G). Desde Março de 2020, SARS-CoV-2 variantes com G614 na proteína S substituíram o variantes d614 originais e tornam-se a forma dominante circulando globalmente. Comparado com a variante D614, cargas virais mais altas foram encontradas em pacientes infectados com a variante G614, mas os dados clínicos sugeriram que não ligam entre a alteração D614G e a doença gravidade " 2. Vírus pseudotipados que transportam a proteína S com G614 gerado maiores títulos infecciosos do que vírus carregando a proteína S com D614, sugerindo pode ter aumentado a infectividade do SARS-CoV-2.(REFERÊNCIA.33). No entanto, os resultados dos experimentos in vitro baseados em modelos de pseudovírus pode não refletir exatamente natural infecção sugerindo que a alteração pode ter aumentado a infectividade do SARS-CoV-2 do tipo selvagem para infectar diferentes células alvo e modelos animais. Se esta mudança do ácido aminado vírus aumentado a transmissão a a idade também deve ser determinada. Outra mutação marcador para a evolução do SARS-CoV-2 é o nucleotídeo único.

apareceu assintomática⁴⁵. Outro estudo sorológico anticorpos neutralizantes SARS-CoV-2 detectados em gatos amostras de soro coletadas em Wuhan após o COVID-19 surto, fornecendo evidências para infecção por SARS-CoV-2 em populações de gatos em Wuhan, embora o potencial da transmissão SARS-CoV - 2 de gatos para humanos é atualmente incertos ¹⁶. Uso e patogênese do Receptor SARS-CoV-2 usa o mesmo receptor que SARS-CoV, enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2)^{11,47}. Além ACE2 humano (HACE2), SARS-CoV-2 igualmente reconhece ACE2 de porco, furão, macaco rhesus, civeta, gato, panela-golin, coelho e câ^{11, 43, 48, 49}. O uso amplo do receptor de SARS-CoV-2 implica que pode ter um grande escala, e a eficiência variada do uso ACE2 em diferentes animais otorrinolaringológicos podem indicar suas diferentes suscetibilidades para infecção por SARS-CoV - 2. A subunidade S1 de um coronavírus é dividido em dois domínios funcionais, um domínio N-terminal e um domínio C-terminal. Análises estruturais e bioquímicas identificaram um 211 região de aminoácidos (aminoácidos 319-529) no S1 Domínio C-terminal do SARS-CoV-2 como o RBD, que tem um papel fundamental na entrada de vírus e é o alvo dos anticorpos^{50,51} (Fig. 3-a). O RBM media contato com o receptor

ACE2 (aminoácidos 437-507 de SARS-CoV-2 Proteína S), e esta região em SARS-CoV-2 difere daquele em SARS-CoV nos cinco resíduos.

em Yunnan. Este novo vírus bat, denotado 'RmYN02', é 93,3% idêntico ao SARS-CoV-2 em todo o genoma. No gene long lab, ele exibe 97,2% de identidade para SARS-CoV-2, que é ainda maior do que para RaTG13 (REFERÊNCIA.2*). Além de RaTG13 e RmYN02, phylogene a análise Netica mostra que os coronavírus zc45 e Zxc21 previamente detectado em *Rhinolophus pusillus* morcegos do leste da China também caem no SARS-CoV-2 linhagem do subgênero Sarbecovírus " " (Fig. 2). S-cobertura de diversos coronavírus de morcegos intimamente relacionados a SARS-CoV-2 sugere que morcegos são possíveis reservatórios de SARS-CoV-2 (REF.7). No entanto, com base em resultados atuais, a divergência entre SARS-CoV-2 e coronavírus relacionados do bastão likely represents mais do que 20 anos da sequência de evolução, sugerindo que estes morcego, os coronavírus podem ser considerados apenas como o provável evolução precursor tionario do SARS-CoV-2, mas não como o direto progenitor do SARS-CoV-2 (REF.**). Além dos morcegos, os pangolins são outro hospedeiro da vida selvagem provavelmente vinculado com SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 múltiplo-vírus relacionados foram identificados em tecidos de Malaio pangolins contrabandeados do Sudeste Asiático para o sul da China de 2017 a 2019. Estes vírus de pangolins independentemente apreendido por Guangxi e Guangdong pro-os costumes vnciais pertencem a duas sublinhagens³⁻¹¹ distintas. As cepas de Guangdong, que foram isoladas ou sequenciado por diferentes grupos de pesquisa de contrabando de pangolins, tem 99,8% de identidade de sequência com cada restante". Eles estão intimamente relacionados ao SARS-CoV-2, exibindo 92,4% de similaridade de sequência. Notavelmente, o RBD de Guangdong Pangolin coronavírus é altamente semelhante para o SARS-CoV-2. O motivo de ligação ao receptor (RBM; que faz parte do RBD) desses vírus tem apenas uma variação de aminoácidos do SARS-CoV-2, e é idêntico ao do SARS-CoV-2 em todos os cinco críticos.

ele se espalhou maciçamente para todas as 34 províncias da China. O número de casos confirmados aumentou repentinamente, com milhares de novos casos diagnosticados diariamente durante o final de Janeiro. Em 30 de Janeiro, a OMS declarou o romance surto de coronavírus uma emergência de saúde preocupação pública inter de 16 nacional. Em 11 de fevereiro, o Comitê Internacional de taxonomia de vírus nomeou o romance coronavírus 'SARS-CoV-2', e a OMS nomeou o doença ' COVID-19 '(REF."). O surto de COVID-19 na China atingiu um pico epidêmico em fevereiro, de acordo com o National Comissão de saúde da China, o número total de os casos continuaram a aumentar acentuadamente no início de fevereiro em uma taxa média de mais de 3.000 casos recém-confirmados por dia. Para controlar a COVID-19, a China implementou medidas de saúde pública sem precedentes. Cidade de Wuhan foi encerrado em 23 de Janeiro, e todas as viagens e o transporte que ligava a cidade estava bloqueado. Nas semanas seguintes, Todas as atividades ao ar livre e as reuniões eram restritas, e as instalações públicas eram fechado na maioria das cidades, bem como no campo⁸. Dar as medidas, o número diário de novos casos na China começou a diminuir de forma constante. No entanto, apesar da tendência de declínio na China, a disseminação Internacional do COVID-19 acelerada desde o final Fevereiro. Grandes grupos de infecção foram relatados de um número crescente de países^{1*}. Alta eficiência de transmissão do SARS-CoV-2 e do abúncia de viagens internacionais permitiu propagação rápido em todo o mundo da COVID-19. Em 11 de Março de 2020, a OMS caracterizou oficialmente o COVID-19 global-quebrar como uma pandemia " 0. Desde março, enquanto COVID-19 na China tornou - se efetivamente controlado, o caso números na Europa, EUA e outras regiões têm saltou bruscamente. De acordo com o covid-19 dash- conselho do centro de Ciência e Engenharia de Sistemas na Universidade Johns Hopkins, em 11 de agosto de 2020,

e outros Sars-CoVs (Fig. 2). Usando sequências de cinco domínios de replicação conservados no pp lab (protease semelhante a 3C (3CLpro), RNA polimerase dependente de RNA do NIDOVÍRUS (RdRp)-nucleotidiltransferase associada (NiRAN), RdRp, domínio de ligação ao zinco (Zbd) e HEL1), o Grupo de estudo Coronaviridae da Internacional O Comitê de taxonomia de vírus estimou o distâncias patrísticas emparelhadas entre SARS-CoV-2 e coronavírus conhecidos e atribuídos SARS-CoV-2 a espécie existente Sars-CoV 17. Embora filogenia-relacionado neticamente, o SARS-CoV-2 é distinto de todos os outros coronavírus de morcegos e pangolins nesta espécie. A proteína SARS-CoV-2 S tem um tamanho completo de 1.273 aminoácidos, mais longos que os do SARS-CoV ((1.255 aminoácidos) e SARS-CoVs bat conhecidos (1.245-1.269 aminoácidos). É diferente do S proteínas da maioria dos membros do subgênero Sarbecovírus, compartilhando semelhanças de sequência de aminoácidos de

76,7-77,0% com SARS-CoVs de civetas e humanos, respectivamente 140. No entanto, este estudo não incluiu um braço de controle, e a maioria das avaliações de favilavir foram baseado em um tamanho pequeno da amostra. Para uma avaliação mais confiável da eficácia do favilavir para o tratamento COVID-19, ensaios controlados randomizados em larga escala deve ser conduzido. Lopinavir e ritonavir foram relatados como tendo atividade inibitória in vitro contra SARS-CoV e MERS-CoV 141.142. Sozinho, a combinação de lopinavir e ritonavir teve pouco benefício terapêutico em pacientes com COVID-19, mas parecia mais eficaz quando usado em combinação com outras drogas, incluindo ribavirina e interferon beta-1b 143.144. A avaliação randomizada de Estudo de terapia COVID-19 (recuperação), um clínico nacional-programa de teste do Reino Unido, interrompeu o tratamento com lopinavir e ritonavir como nenhum benefício significativo o efeito foi observado em um ensaio randomizado estabelecido em Março de 2020 com um total de 1.596 pacientes 45. Entretanto, Inibição da entrada de vírus. SARS-CoV-2 usa ACE2 como o receptor e proteases humanas como ativadores de entrada; sub-sequentemente funde a membrana viral com a célula membrana e consegue invasão. Assim, drogas que interferir com a entrada pode ser um tratamento potencial para COVID-19. Umifenovir (Arbidol) é um medicamento aprovado na Rússia e China para o tratamento da gripe e outras infecções respiratórias. Pode direcionar a interação entre a proteína S e ACE2 e inibem a fusão da membrana (FIGO. 5). Experimentos in vitro mostraram que ele tem atividade contra SARS-CoV-2, e dados clínicos atuais revelados pode ser mais eficaz do que lopinavir e ritonavir em tratamento da COVID-19 (REFS122, 123). No entanto, outros clínicos estudos mostraram que o umifenovir pode não melhorar o prognóstico ou acelerar a depuração do SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19 leve a moderado (REFS124,125). No entanto, alguns ensaios clínicos em andamento estão avaliando sua eficácia para Tratamento COVID-19. O mesilato de camostatato é aprovado no Japão para o tratamento de pancreatite e pós-operatório-esofagite de refluxo ativo. Estudos anteriores mostraram que pode impedir que o SARS-CoV entre nas células bloqueando Atividade TMPRSS2 e proteger ratos de infecção letal com SARS-CoV em um modelo de rato patogênico (Selvagem-tipo ratos infectados com um SARS-CoV adaptado ao rato tensão) 126.127. Recentemente, um estudo revelou que o camostatato mesilato bloqueia a entrada de SARS-CoV-2 em células pulmonares 7. Assim, pode ser um potencial medicamento antiviral contra a infecção por SARS-CoV-2, embora até agora existam não há dados clínicos suficientes para apoiar sua eficácia. vias respiratórias inferiores. Pneu intersticial viral agudomonía e respostas imunes humorais e celulares foram observados 75 além disso, derramamento prolongado de vírus atingiu o pico no início do curso da infecção em macacos" assintomáticos, e macacos velhos mostraram severa intersti-pneumonia tial do que macacos jovens"*, que é semelhante ao que é visto em pacientes com COVID-19. Em humanos Camundongos ACE2-transgênicos infectados com SARS-CoV-2, tipo-pneumonia intersticial estava presente, e anti-viral-gens foram observados principalmente no epitélio brônquico células, macrófagos e epitélios alveolares. Alguns humanos Camundongos transgênicos ACE2 até morreram após infecção. Em camundongos de tipo largo, uma cepa adaptada ao rato SARS-CoV-2 com a alteração N501Y na RBD da proteína S foi gerado na passagem 6. Pneumonia intersticial e respostas inflamatórias foram encontradas em ambos os jovens e ratos envelhecidos após infecção com o rato-adaptado tensão". Hamsters dourados também mostraram sintomas típicos depois de ser infectado com SARS-CoV-2 (REF?). Em outros modelos animais, incluindo gatos e furões, SARS-CoV-2 poderia replicar eficientemente no trato respiratório superior mas não induziu sintomas clínicos severos 78. Como transmissão por contato direto e ar foi observada em furões e hamsters, esses animais poderiam ser usados para modelos diferentes modos de transmissão do COVID-19 (REFS77-79). Modelos animais oferecem informações importantes para entender a patogênese do SARS-CoV-2 infecção e a dinâmica de transmissão da SARS-CoV-2, e são importantes para avaliar a eficácia de terapêutica antiviral e vacinas.

Características clínicas e epidemiológicas

Parece que todas as idades da população é suscetível a Infecção por SARS-CoV-2 e a idade média da infecção é em torno de 50 anos 1360, 808 no entanto, manifestos clínicos diferentes com a idade. Em geral, homens mais velhos

(>60 anos antigo) com comorbidades são mais propensos a se desenvolver doenças respiratórias grave que requer hospitalização em um local polibásico da clivagem(RRARque permite a eficácia clivagem ativa por furina e outras proteases²⁷. Tal O local de clivagem S1-S2 não é observado em todos os vírus relacionados pertencente ao subgênero Sarbecovírus, exceto por uma inserção semelhante de três aminoácidos (PAA) em RmYN02, um coronavírus derivado de morcego recém-relatado de *Rhinolophus malayanus* na China²⁸ (Fig. 3-a). Embora a inserção em RmYN02 não representa funcionalmente um local polibásico da clivagem ele fornece suporte para a noção que esta característica, inicialmente considerada única para SARS-CoV-2, foi adquirido naturalmente^{2*}. Uma estrutura de estudo sugeriu que o local de clivagem de furina pode reduzir a estabilidade da proteína SARS-CoV-2 e facilitar a adaptação conformacional que é necessária para a ligação do RBD ao seu receptor²⁹. Se o trans mais alto-misibilidade do SARS-CoV-2 em comparação com o SARS-CoV é um ganho de função associado à aquisição do local de clivagem semelhante a furin ainda não foi demonstrado²⁶. Uma distinção adicional é o gene acessório orf8 ofSARS-CoV-2, que codifica uma nova proteína mostrando apenas 40% de identidade de aminoácidos para ORF8 de SARS-CoV. Ao contrário do SARS-CoV, esta nova proteína ORF8 faz não contém um motivo que desencadeia estresse intracelular caminhos ²⁵. Notavelmente, uma variante SARS-CoV-2 com um 382-exclusão de nucleotídeos cobrindo todo o ORF8 tem foi descoberto em vários pacientes em Cingapura, que se assemelha às exclusões de 29 ou 415 nucleotídeos em região ORF8 observada em variantes humanas de SARS-CoV da fase final do 2002-. 2003 surto³⁰Tal. A exclusão do ORF8 pode ser indicativa de adaptação humana após a transmissão entre espécies de um hospedeiro animal.

difere daquele em SARS-CoV nos cinco resíduos critical para ligação ACE2, nomeadamente Y455L, L486F, N493Q, D494S e T501N (Fig. 3b, c). Devido a estes resíduos alterações, interação do SARS-CoV-2 com seu receptor estabiliza os dois hotspots de ligação ao vírus na superfície ofhACE2 (REF.⁵⁰ (Fig. 3d). Além disso, um motivo de quatro resíduos no RBM do SARS-CoV-2 (aminoácidos 482-485 : G-V-E-G) resulta em uma conformação mais compacta de sua crista de ligação a hACE2 do que em SARS-CoV ativa contato com a hélice N-terminal de hACE2 (REFERÊNCIA.³⁰). Dados bioquímicos confirmaram que a estrutura características do SARS-CoV-2 rbd fortaleceu sua afinidade de ligação hACE2 em comparação com a de SARS-CoV^{50,52,53}. Da mesma forma que outros coronavírus, as necessidades do SARS-CoV-2 processamento proteolítico da proteína S para ativar via endocítica. Foi demonstrado que as proteases hospedeiras participe da clivagem da proteína S e ative a entrada do SARS-CoV-2, incluindo transmembrana protease serina protease 2 (TMPRSS2), cathepsina L E furin^{754,5}. Os dados de sequenciamento de RNA de célula única mostraram que TMPRSS2 é altamente expresso em vários tecidos e locais do corpo e é co-expresso com ACE2 em nasal células epiteliais, pulmões e ramos brônquicos, que explica um pouco do tropismo tecidual do SARS-CoV-2 (REFS^{56,57}). Ensaios de entrada de pseudovírus SARS-CoV-2 revelou que TMPRSS2 e cathepsin L efeitos lativos com furina na ativação da entrada do vírus. Análise da estrutura de microscopia crio-eletrônica de proteína SARS-CoV-2 s revelou que sua RBD está principalmente em estado deitado, enquanto a proteína SARS-CoV s assume equallystanding-up e deitado. Uma conformação deitada do A proteína SARS-CoV-2 s pode não ser a favor do receptor vinculativo, mas é útil para a evasão

imunológica". 216 países e regiões de todos os seis continentes tinham relatou mais de 20 milhões de casos de COVID-19, e mais de 733.000 pacientes morreram " 1. Alta mortalidade especialmente quando os recursos de saúde foram assoberbar. Os EUA são o país com o maior número de casos até agora. Embora evidências genéticas sugeriram que o SARS-CoV-2 é um vírus natural que provavelmente se originou em animais, há nenhuma conclusão ainda sobre quando e onde o vírus primeiro entrou em humanos. Como alguns dos primeiros casos relatados em Wuhan não tinha ligação epidemiológica com o mercado d frutos do mar mercado, foi sugerido que o mercado pode não ser a fonte inicial de infecção humana com SARS-CoV-2. Um estudo da França detectou SARS-CoV - 2 por PCR em uma amostra armazenada de um paciente que teve pneumonia no final de 2019, sugerindo SARS-CoV-2 pode ter espalhe lá muito mais cedo do que o geralmente conhecido hora de início do surto em France³. No entanto, o relatório inicial individual não pode dar uma resposta sólida ao origem do SARS-CoV-2 e contaminação, e, portanto, um resultado falso positivo não pode ser excluído. Para resolver isso questão altamente controversa, mais inves retrospectivas-envolvendo um número maior de amostras bancadas de pacientes, animais e ambientes precisam ser realizado em todo o mundo com ensaios bem validados.

Genômica, filogenia e taxonomia

Como um novo betacoronavírus, ações SARS-CoV-2 79% de identidade de sequência genômica com SARS-CoV e 50% com MERS-CoV²⁴. Sua organização genômica é compartilhado com outros betacoronavírus. Os seis funcionais os quadros de leitura abertos (ORFs) são organizados em ordem de 5' a 3': replicase(ORF1a / ORF1b), ponto (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N). Além, sete ORFs putativos que codificam proteínas acessórias são intercaladas entre os gêneros estruturais²⁵. A maioria das proteínas codificadas pelo SARS-CoV-2 têm um similar de citocinas plasmáticas, o que sugere uma imunopatologia-processo lógico causado por uma tempestade de citocinas⁸⁶. Neste coorte de pacientes, cerca de 2,3% das pessoas morreram dentro um tempo médio de 16 dias a partir do início da doença⁸⁶. Homem mais de 68 anos tiveram maior risco de insuficiência respiratória lesão cardíaca aguda e insuficiência cardíaca que levou a morte, independentemente de uma história de doença cardiovascular⁶ (FIGO. 41. A maioria dos pacientes se recuperou o suficiente para ser liberada do hospital em 2 semanas,³⁰ (Fig. 4). Transmissão precoce do SARS-CoV-2 em Wuhan em Dezembro de 2019 foi inicialmente ligado ao Huanan Mercado atacadista de frutos do mar, e foi sugerido como a fonte do surto " 22,60. No entanto, a comunidade a transmissão pode ter acontecido antes disso^{**}. Tarde, a transmissão humana em curso propagou o surto". É geralmente aceito que o SARS-CoV - 2 é mais transmissível do que SARS-CoV e MERS-CoV; no entanto, a determinação de uma reprodução precisa do número (RO) para COVID-19 ainda não é possível, como muitos infecções assintomáticas não podem ser contabilizadas com precisão pois nesta fase". Um R0 estimado de 2,5 (variando de 1,8 a 3,6) foi proposto para SARS-CoV-2 recentemente, comparado com 2,0-3,0 para SARS-CoV " 0. Notavelmente, a maioria do SARS-CoV-2 transmissão humano-humano no início da China ocorreu em grupos familiares, e em outros países grandes surtos também aconteceram em outros conjuntos, como comunidades de trabalhadores migrantes, abate-casas e plantas de embalagem de carne, indicando a necessidade de isolar pessoas infectadas " 1291-93. Transmissão Nosocomial não foi a principal fonte de transmissão na China devido à implementação do controle de infecção medidas em ambientes clínicos^o. Por outro lado, um alto risco de transmissão nosocomial foi relatado em alguns outros com COVID-19 mostrou características típicas na TC inicial, incluindo opacidades bilaterais de vidro fosco multilobar com distribuição periférica ou posterior¹¹⁸. 19. Assim, foi sugerido que a tomografia computadorizada combinada com testes repetidos do cotonete deve ser usado para o indivíduos com alta suspeita clínica de COVID-19, Mas quem testa negativo na triagem inicial de ácido nucleico^{11s}. finalmente, Testes sorológicos SARS-CoV-2 detectando anticorpos para A proteína N ou S pode complementar o diagnóstico molecular, particularmente em fases tardias após o início da doença ou para estudos especulativos^{116,120121}. No entanto, a extensão e as respostas imunes ainda não são claras e estão disponíveis, os testes sorológicos diferem em sua sensibilidade e especificidade disso, todos os quais precisam ser levados em consideração quando um deles é decidir sobre testes sorológicos e interpretação seus resultados ou potencialmente no teste futuro para células T resposta.

Terapêutica

Até à data, não há terapia eficaz geralmente comprovada-tortas para COVID-19 ou antivirais contra SARS-CoV-2, embora alguns tratamentos tenham mostrado alguns benefícios em certas subpopulações de pacientes ou para determinado fins (ver mais tarde). Pesquisadores e fabricantes são realizados ensaios clínicos em larga escala para avaliar terapias para COVID-19. A partir de 2 de outubro de 2020, havia cerca de 405 medicamentos terapêuticos em desenvolvimento para COVID-19. e quase 318 em ensaios clínicos em humanos (Rastreador de vacina e terapêutica COVID-19). No nas seções a seguir, resumimos a terapêutica potencial contra SARS-CoV - 2 com base na clínica publicado dados e experiência.

Atualmente, nosso conhecimento sobre a origem animal de O SARS-CoV-2 permanece incompleto em grande parte. O hospedeiros do reservatório do vírus não foram claramente comprovados. Não se sabe se o SARS-CoV-2

foi transmitido através de um hospedeiro intermediário e que os animais podem atuar como seu hospedeiro intermediário. Detecção de Os coronavírus RaTG13, RmYN02 e pangolin implicam que diversos coronavírus semelhantes ao SARS-CoV-2 são circulando na vida selvagem. Além disso, como ganhão anterior mostrou recombinação como a origem potencial de alguns sarbecovírus, como SARS-CoV, não podem ser excluído que a recombinação de RNA viral entre diferentes os coronavírus relacionados estiveram envolvidos na evolução do SARS-CoV-2. Vigilância extensiva do SARS-CoV-2- vírus relacionados na China, Sudeste Asiático e outras regiões visando morcegos, pangolins selvagens e capturados e outras espécies de vida selvagem nos ajudarão a entender melhor a origem zoonótica do SARS-CoV-2. Além da vida selvagem, pesquisadores investigaram o susceptibilidade de animais domesticados e de laboratório para Infecção por SARS-CoV - 2. O estudo demonstrou experimentalmente, o SARS-CoV-2 se replica eficientemente em Gatos e no trato respiratório superior de furões, enquanto cães, porcos, galinhas e patos não eram suscetíveis a SARS-CoV-2 (REF.*). A susceptibilidade dos visons foi documentado por um relatório da Holanda sobre um surto de infecção por SARS-CoV - 2 em visons de criação. Embora os sintomas na maioria dos visons infectados fossem leve, alguns desenvolveram dificuldade respiratória grave e morreu de pneumonia intersticial¹⁴. Ambos virológico e testes sorológicos encontraram evidências de Infecção por SARS-CoV - 2 em dois cães de famílias com casos humanos de COVID-19 em Hong Kong, mas os cães

Dos quatro genes estruturais, SARS-CoV-2 compartilha mais de 90% de identidade de aminoácidos com SARS-CoV, exceto para o gene S, que diverge^{11, 24}. O gene replicase cobre dois terços do genoma 5' e codifica um grande poliproteína (pp1ab), que é clivado proteoliticamente em 16 proteínas não estruturais envolvidas na transcrição e replicação de vírus. A maioria destas proteínas não estruturais têm mais de 85% de amino, identidade da sequência ácida com SARS-CoV²⁵. A análise filogenética para todo o genoma mostra que o SARS-CoV-2 está agrupado com o SARS-CoV e coronavírus relacionados à SARS (SARSr-CoVs) encontrados em morcegos, colocando-o no subgênero Sarbecovírus do gênero Betacoronavirus. Dentro deste clado, SARS-CoV-2 é agrupado em uma linhagem distinta junto com quatro cavalos-isolados do coronavírus do bastão da sapata (RaTG13, RmYN02, ZC45 e ZXC21), bem como novos coronavírus recentemente identificado em pangolinas, que grupo paralelo ao SARS-CoV.

A resposta do interferon é uma das principais inatas defesas de imunidade contra invasão de vírus. Interferões induzir a expressão de diversos interferon-estimulado genes, que podem interferir em cada etapa do vírus, replicação. Estudos anteriores identificaram interferências do tipo I-ones como um candidato terapêutico promissor para SARS¹⁴⁹. Dados in vitro mostraram que o SARS-CoV - 2 é ainda mais sensível-interferões do tipo I do que SARS-CoV, sugerindo a eficácia potencial dos interferões do tipo I no tratamento precoce da COVID-19 (REF.¹⁵⁰). Na China, inalação a vapor de interferon- α está incluída no COVID-19 guia de tratamento¹⁵¹. Os ensaios clínicos estão em andamento o mundo para avaliar a eficácia de diferentes terapias envolvendo interferões, isoladamente ou em combinação com outros agentes ⁵²Terapia com imunoglobulina. Tratamento com plasma convalescente é outra terapia adjuvante potencial para COVID-19. Resultados preliminares sugeriram melhoras do estado clínico após o tratamento^{153, 154}. O FDA forneceu orientação para o uso de COVID-19 Plasma convalescente sob uma emergênciainvestigacional novo pedido de medicamento. No entanto, este tratamento pode ter efeitos adversos, causando aumento mediado por anticorpos- de infecção, pulmão agudo associado à transfusão, lesões e reações alérgicas à transfusão. A antiboditerapia Monoclonal é uma imuno-terapia para o tratamento de algumas infecções virais em pacientes específicos, Estudos recentes relataram os anticorpos clonais neutralizando a infecção por SARS-CoV-2

pela Universidade de Oxford. Em um randomizado ensaio controlado de fase I / II, induziu anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 em todos os 1.077 participantes após a segunda dose da vacina, enquanto seu perfil de segurança era aceitável como well¹⁶³. O NIAID e Moderna Co-fabricado mRNA-1273, um mRNA formulado por nanopartículas lipídicas candidata à vacina que codifica a proteína SARS-CoV-2 estabilizada. Sua imunogenicidade foi teste confirmado de fase I bya em que neutralização robusta as respostas de anticorpos foram induzidas em uma dose dependente e aumentou após um segundo dose¹⁶⁴. Sobrar vacinas inativadas, um ensaio de fase I/II bem-sucedido envolve os 320 participantes foi relatado na China. A vacina COVID-19 de vírus inteiro teve uma baixa taxa de reação e anticorpo neutralizante induzido uma produção

efetivamente 165. A segurança verificada e a imunogenicidade apoiar o avanço desses candidatos à vacina para os ensaios clínicos de fase III, que avaliarão sua eficácia na proteção de populações saudáveis da infecção SARS-CoV-2.

Perspectiva

COVID-19 é o terceiro doenças altamente patogênico até a data. Embora menos mortal que a SARS e MERS, a rápida disseminação deste altamente contem a doença de gious representou a maior ameaça para a saúde neste século. O surto de SARS-CoV-2 durou mais de meio ano agora, e é provável que

