

Profilaxia pré e pós exposição ao Covid-19: Uma revisão sistemática

Pre-and post-exposure prophylaxis to Covid-19: A systematic review

Profilaxis previa y posterior a la exposición a Covid-19: Una revisión sistemática

Recebido: 03/03/2021 | Revisado: 07/03/2021 | Aceito: 10/03/2021 | Publicado: 19/03/2021

Mateus da Silveira Cespedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2996-5917>
Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: mateus.cespedes@hotmail.com

José Carlos Rosa Pires de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4460-3770>
Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: josecarlossouza@uol.com.br

Iris Bucker Froes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-7939>
Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: irisbucker@gmail.com

Vitor Cruz Rosa Pires de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7827-1420>
Universidade Anhanguera, Brasil
E-mail: crpsvitor@gmail.com

Resumo

Introdução: Covid-19 é definida como a infecção respiratória causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. A ausência de tratamentos específicos, a alta incidência da doença e a preocupação global com os efeitos socioeconômicos suscitam a necessidade de determinar medidas profiláticas para o combate a esta pandemia. Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática, realizada a partir de pesquisa nas bases Pubmed e DOAJ de trabalhos com os descritores “profilaxia” e “prevenção” em Covid-19. Os dados foram extraídos em planilha de Excel, organizados por nível de evidência e dispostos na classificação “profilaxia não medicamentosa” e “profilaxia medicamentosa”. O desfecho considerado foi Covid-19 confirmado laboratorialmente. A pesquisa forneceu 63 artigos da base PubMed e 388 resultados da base DOAJ, sendo selecionados 19 trabalhos. Das intervenções não farmacológicas, fechamento de escolas, quarentena obrigatória da comunidade, testagem em massa com isolamento de casos, isolamento obrigatória de imigrantes, distanciamento social superior a 1 metro, uso de máscaras descartáveis e higiene das mãos impactam significativamente no pico, quantidade total de casos e duração do surto, bem como no número de mortes. Triagem de sintomáticos em portos e aeroportos apresentou limitada efetividade. Das intervenções farmacológicas, apesar de ensaios pré-clínicos promissores, evidências atuais não apoiam uso profilático de vitamina D, zinco, cloroquina/hidroxicloroquina, ivermectina ou colchicina na prevenção do Covid-19. Conclusão: A pandemia atual é uma crise de saúde pública e econômica sem precedentes e as únicas formas de profilaxia eficazes foram as não medicamentosas.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Covid-19; Profilaxia; Revisão.

Abstract

Introduction: Covid-19 is defined as the respiratory infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. The lack of specific treatments, the high incidence of the disease and the global concern with socioeconomic effects raise the need to determine prophylactic measures to combat this pandemic. Methodology: This is a systematic review, carried out based on research in Pubmed and DOAJ databases of works with the descriptors "prophylaxis" and "prevention" in Covid-19. The data were extracted in an Excel spreadsheet, organized by level of evidence and arranged in the classification “non-drug prophylaxis” and “drug prophylaxis”. The outcome considered was Covid-19 confirmed by the laboratory. The research provided 63 articles from the PubMed database and 388 results from the DOAJ database, with 19 papers selected. Non-pharmacological interventions, closing schools, mandatory community quarantine, mass testing with isolated cases, mandatory isolation of immigrants, social distance greater than 1 meter, use of disposable masks and hand hygiene significantly impact the peak, total amount of cases and duration of the outbreak, as well as the number of deaths. Screening of symptomatic patients in ports and airports has shown limited effectiveness. Of the pharmacological interventions, despite promising preclinical trials, current evidence does not support prophylactic use of vitamin D, zinc, chloroquine/hydroxychloroquine, ivermectin or colchicine in preventing Covid-19. Conclusion: The current pandemic is an unprecedented public and economic health crisis and the only effective forms of prophylaxis were non-medicated.

Keywords: SARS-CoV-2; Covid-19; Prophylaxis; Review.

Resumen

Introducción: Covid-19 se define como infección respiratoria causada por el coronavirus SARS-CoV-2. La ausencia de tratamientos específicos, la alta incidencia de la enfermedad y la preocupación mundial por los efectos socioeconómicos plantean la necesidad de determinar medidas profilácticas para combatir esta pandemia. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática, basada en la investigación en las bases de datos Pubmed y DOAJ de estudios con los descriptores "profilaxis" y "prevención" en Covid-19. Los datos fueron extraídos en una hoja de cálculo de Excel, organizados por nivel de evidencia y dispuestos en la clasificación "profilaxis no farmacológica" y "profilaxis farmacológica". El resultado considerado fue Covid-19 confirmado en el laboratorio. La investigación proporcionó 63 artículos de Pubmed y 388 resultados de la base de datos Doaj, y se seleccionaron 19 artículos. Las intervenciones no farmacológicas, los cierres de escuelas, la cuarentena obligatoria de la comunidad, las pruebas masivas con aislamiento de casos, el aislamiento obligatorio de los inmigrantes, el distanciamiento social superior al metro, el uso de máscaras desechables y la higiene de las manos afectan significativamente el pico, el número total de casos y la duración del brote, así como el número de muertes. La detección sintomática en puertos y aeropuertos mostró una eficacia limitada. De las intervenciones farmacológicas, a pesar de los prometedores ensayos preclínicos, la evidencia actual no apoya el uso profiláctico de vitamina D, zinc, cloroquina/hidroxicloroquina, ivermectina o colchicina en la prevención del Covid-19. **Conclusión:** La pandemia actual es una crisis de salud pública y económica sin precedentes y las únicas formas efectivas de profilaxis no eran drogas.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Covid-19; Profilaxis; Revisión.

1. Introdução

Covid-19 é definida como a infecção respiratória causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (da família de vírus de genoma de RNA simples de sentido positivo) reportada pela primeira vez em 31 de dezembro de 2019 (Cespedes, & Souza, 2020a; Cespedes, & Souza, 2020b). Originária de um mercado de frutos do mar em Wuhan, China, foi decretada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde após 71 dias da descoberta da doença (Ducharme, 2020). Atualmente, foram confirmados mais de 11 milhões de casos e 530 mil óbitos, com taxa de letalidade global de 4,7% (Ducharme, 2020). A maioria dos casos letais é constituída por pacientes com idade avançada, obesidade e portadores de comorbidades cardiovasculares e pulmonares (Wang et al., 2020; Suleyman et al. 2020).

A transmissão do SARS-CoV-2 se dá principalmente por partículas aéreas e por fômites (Wang et al., 2020; Chen et al., 2020). A fisiopatologia implicada baseia-se na fusão da glicoproteína S viral à enzima conversora de angiotensina 2 das células da mucosa respiratória, com posterior endocitose viral e sequestro da célula, a qual deixaria de desempenhar sua função ciliar e evoluindo para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Vaduganathan et al., 2020). Em alguns pacientes, há ativação da cascata inflamatória, com a denominada "tempestade de citocinas".

A maioria dos casos será leve a moderada e as manifestações clínicas mais comumente relatadas são febre, tosse seca, fadiga, odinofagia e escarro. Os casos graves cursarão com dispneia, cianose, hipoxemia e descompensação das doenças de base (Zhu et al., 2020; Fu et al., 2020). Os achados laboratoriais mais comuns são linfopenia, elevação dos marcadores inflamatórios (proteína C reativa e procalcitonina) e pneumonia bilateral à tomografia de tórax (com especial incidência de opacidades bilaterais e periféricas em vidro fosco) (Fu et al., 2020; Salehi et al., 2020).

O diagnóstico atualmente preconizado pela Organização Mundial da Saúde se dá pelo PCR-TR positivo. Não há tratamentos específicos no momento, sendo indicadas apenas medidas de suporte (World Health Organization [WHO], 2020; Matthay et al. 2020). Vacinas ainda não estão disponíveis.

A ausência de tratamentos específicos, a alta incidência da doença e a preocupação global com os efeitos socioeconômicos suscitam a necessidade de determinar medidas profiláticas para o combate a esta pandemia.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa qualitativa, realizada de acordo com as normas esperadas para revisões (PRISMA) (Moher et al., 2019; Pereira et al., 2018).

As diretrizes operacionais desta revisão foram profilaxia para SARS-CoV-2. Foram aceitas medidas não farmacológicas (uso de máscaras, protetor ocular, isolamento, quarentena e demais medidas de saúde pública) baseadas em modelos matemáticos e ensaios clínicos, bem como medidas farmacológicas (hidroxicloroquina, colchicina, ivermectina, hesperidina e suplementos alimentares à base de vitamina D, zinco, quercitina e vitamina C).

As estratégias de pesquisa abrangeram artigos nas bases de dados PubMed e DOAJ que atendessem aos critérios de inclusão e exclusão. Os termos de pesquisa do nosso estudo foram os seguintes:

- PubMed - (profilaxia OU prevenção) E (COVID OU COVID-19 OU SARS-CoV-2 OU nCOV). Filtros: Relatos de Casos, Artigo Clássico, Estudo Clínico, Estudo Clínico Controlado, Artigo de Revisão, Estudo Multicêntrico, Estudo Observacional, Estudo Controlado Aleatório.
- DOAJ - (profilaxia OU profilaxia pré-exposição OU profilaxia pós-exposição OU prevenção) E (COVID OU COVID-19 OU SARS-CoV-2 OU nCOV). Filtros: Relatos de Casos, Artigo Clássico, Estudo Clínico, Estudo Clínico Controlado, Artigo de Revisão, Estudo Multicêntrico, Estudo Observacional, Estudo Controlado Aleatório.

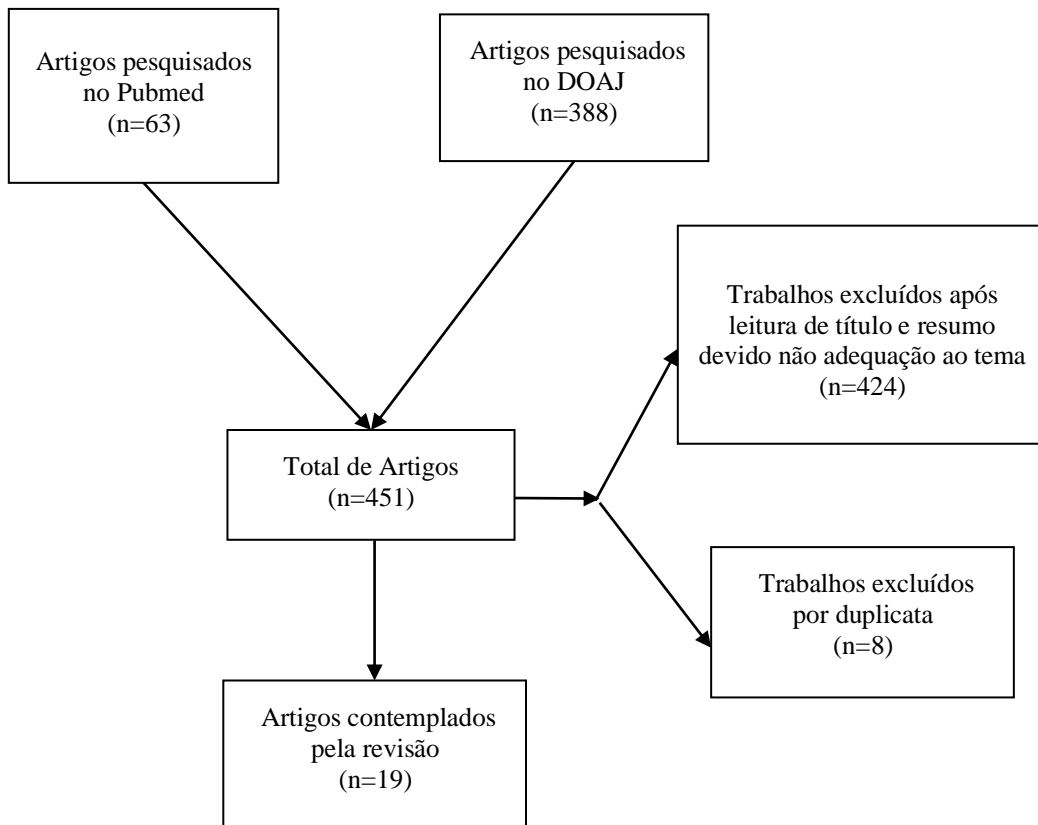
As listas de referência de todos os artigos relevantes foram examinadas para identificação de estudos adicionais. Nossa pesquisa foi limitada a artigos nos idiomas inglês e português. Não houve limite de data. Os critérios detalhados foram os seguintes:

- Critérios de inclusão: (1) tipo de estudo: ensaios clínicos randomizados; (2) participantes: humanos previamente hígidos; (3) intervenção: medidas profiláticas ao Covid-19 e (4) resultado: Covid-19 diagnosticado clinicamente.
- Critérios de exclusão: (1) ensaios conduzidos com pacientes portadores de Covid-19; (2) estudos não humanos.

O revisor (MSC) extraiu independentemente os dados em uma planilha do Excel predefinida.

O revisor (MSC) examinou os artigos com base nos títulos e resumos para possível inclusão em nosso estudo. A versão em texto completo dos artigos selecionados foi revisada a seguir pelos demais autores. A partir dos estudos identificados, extraímos o tipo de estudo, as configurações do estudo, o tamanho da amostra, os detalhes da intervenção e o resultado, o número de casos e os não casos nos dois ramos da intervenção. Nossa abordagem para a seleção de artigos é descrita na Figura 1.

Figura 1 – Síntese da pesquisa nas bases de dados.



Fonte: Autores.

O risco de viés foi calculado através do nível de evidência e da metodologia do estudo (pré-clínico, opinião de especialista, coorte, ensaio clínico, revisão sistemática, metanálise). Os dados foram extraídos por e cruzados por MSC antes de serem inseridos na planilha do Excel. Eventos Covid-19 diagnosticados laboratorialmente foram considerados como resultado desejado. Os tamanhos das amostras foram ajustados usando a correlação intra-cluster fornecida, se os estudos foram randomizados por cluster, usando o método de inflação de variação geral, conforme descrito no manual da Cochrane (Higgins et al., 2019). Foi considerado um resultado no final do período ou em 4 semanas (Bland & Altman, 2000).

3. Resultados e Discussão

A pesquisa supracitada forneceu 63 artigos da base PubMed e 388 resultados da base DOAJ, sendo 27 pré-selecionados por seus títulos e resumos e, após leitura cuidadosa dos estudos e remoção das duplicatas, foram selecionados 19 trabalhos. Uma revisão sistemática com metanálise não foi possível, devido à ausência de ensaios clínicos suficientes para embasar tal produção. Os artigos foram divididos nos dois tópicos subsequentes.

3.1 Intervenções não Farmacológicas e de Saúde pública

Foram encontrados 8 estudos (Tang 2020, Rocklov 2020, Ferguson 2020, Geng 2020, Mandal 2020, Mukhopadhyay 2020, Aggarwal 2020, Chu 2020). Um resumo dos principais pontos de cada artigo está disponibilizado na Tabela 1.

Tabela 1 – Síntese dos estudos contemplados no tópico intervenções não farmacológicas.

Estudo	Características	Resultados Principais
Tang 2020	Modelo matemático. R_0 calculado 6,47.	Taxa de contato reduzida em 50% promove redução de novos casos em 65%
Rocklov 2020	Navio de cruzeiro. R_0 calculado 14,8. Não houve comparação com grupo controle.	Isolamento dos casos e quarentena obrigatória reduziram R_0 para 1,78
Ferguson 2020	Modelo matemático. R_0 calculado 2,4.	Isolamento de casos + quarentena voluntária por 3 meses promove redução de 31% das mortes. Se associados a distanciamento social de pessoas com mais de 70 anos, poderia impedir 49% dos mortos e necessidade de cuidados intensivos em 67%. A combinação de isolamento de casos, quarentena familiar, distanciamento social de toda a população e fechamento de escolas e universidades alcançaria o maior efeito e poderia reduzir o número de reprodução próximo a 1. Os efeitos tornar-se-iam aparentes aproximadamente três semanas após a implementação e na medida em que houver medidas. Os autores do estudo apontam, no entanto, que quanto mais bem-sucedida uma estratégia for a supressão temporária, maior será a previsão de uma epidemia posterior devido ao menor acúmulo de imunidade de rebanho
Geng 2020	Avaliou dados de Wuhan. Não houve comparação com grupo controle.	Fechamento da quarentena da comunidade e fechamento de escolas reduziu o pico de transmissões em 45,7% e 29,9%, respectivamente
Mandal 2020	Modelo matemático. R_0 calculado 1,4.	Triagem na entrada de viajantes com características clínicas sugestivas e de países afetados pelo Covid-19 alcançaria atrasos modestos na introdução do vírus na comunidade. Quarentena dos doentes tem impacto significativo quando realizada em mais de 50% dos sintomáticos durante período de transmissão comunitária (reduz 62% dos novos casos).
Aggarwal 2020	Metanálise com 9 ensaios clínicos aleatorizados acerca do uso de máscaras com ou sem higiene das mãos na comunidade versus nenhuma intervenção.	Houve redução estatisticamente significativa nas infecções de vias aéreas com uso de máscaras cirúrgicas e higiene das mãos, embora haja pouca adesão ao uso de máscaras. Redução poderia ter sido mais significativa caso os ensaios clínicos tivessem abordado uso correto das máscaras faciais.
Chu 2020	Metanálise com 216 estudos observacionais e comparativos	Redução no risco relativo estatisticamente significativa de infecção com distanciamento social superior a 1 metro, uso de máscaras faciais descartáveis e protetores oculares em comparação com nenhuma intervenção.
Mukhopadhyay 2020	Modelagem matemática através de série de casos na Índia.	Testagem em massa com isolamento dos casos pode reduzir significativamente o pico da epidemia.

Fonte: Autores.

Trabalhos baseados em cálculos estatísticos e modelos matemáticos, um estudo avaliando dados epidemiológicos de Wuhan e duas metanálises sugerem que medidas de saúde pública como fechamento de escolas, quarentena obrigatória da comunidade, testagem em massa com isolamento de casos, isolamento obrigatória de imigrantes e distanciamento social superior a 1 metro (6 pés) impactam significativamente no pico, quantidade total de casos e duração do surto, bem como no número de mortes (Tang et al., 2020; Bartoszko et al., 2020). O uso de máscaras descartáveis, a adequada higiene das mãos e o uso de protetores oculares por habitantes da comunidade apresentaram redução estatisticamente significativa das infecções respiratórias virais após análise de sensibilidade (Aggarwal et al., 2020; Chu et al., 2020). Triagem de sintomáticos em portos e

aeroportos apresenta limitada efetividade (Ferguson et al., 2020; Iannone et al., 2020). A quarentena por período igual ou inferior a 3 semanas se mostrou ineficaz. Contudo, parte da base de evidências é limitada, porque 4 estudos são de modelagem matemática baseados em conjuntos de dados limitados que fazem suposições diferentes sobre parâmetros importantes do modelo e 1 estudo baseia-se em um município, não avaliando demais fatores como clima e comportamento da população, tampouco comparando com grupo controle (com nenhuma medida simultânea).

Considerando demais infecções respiratórias intra-hospitalares e comparando a eficácia de cada dispositivo, três revisões sistemáticas e metanálises indicaram que não houve diferenças estatisticamente significativas na prevenção da influenza, infecções virais respiratórias, infecção respiratória, coronavírus e doença semelhante à influenza confirmadas em laboratório usando respiradores N95 em comparação com máscaras cirúrgicas descartáveis. Os respiradores N95 proporcionaram um efeito protetor contra a colonização bacteriana confirmada em laboratório. Na análise de subgrupos, resultados semelhantes podem ser encontrados no hospital e na comunidade para influenza confirmada em laboratório e infecções virais respiratórias confirmadas em laboratório (Long et al., 2020).

Os resultados foram sintetizados na Tabela 2.

Tabela 2 – resumo dos dados obtidos acerca das intervenções não farmacológicas.

Intervenções	Impacto	Evidência
Triagem de febris em aeroportos e portos	BAIXO-MODERADO	BAIXA-MODERADA
Uso de protetores oculares	MODERADO	ALTA
Fechamento de escolas	ALTO	BAIXA-MODERADA
Quarentena obrigatória da comunidade por 3 meses (<i>Lockdown</i>)	ALTO	BAIXA-MODERADA
Testagem em massa com isolamento de casos positivos	ALTO	BAIXA-MODERADA
Isolamento obrigatória de imigrantes	ALTO	BAIXA-MODERADA
Distanciamento social superior a 1 metro	ALTO	ALTA
Uso de máscaras descartáveis pela comunidade associado à adequada higiene das mãos	ALTO	ALTA
Restrição de eventos e reuniões sociais, restrição do tráfego, adesão da comunidade às medidas implementadas	Não avaliadas	Não avaliadas

Fonte: Autores.

3.2 Terapia farmacológica para profilaxia pré e pós-exposição

Foram selecionados 10 trabalhos acerca da profilaxia farmacológica pré e pós-exposição (Shah 2020, Hernandez 2020, Gendelman 2020, Boulware 2020, Lee 2020, Caly 2020, Grant 2020, Ilie 2020, te Velthuis 2020 e Chen 2020), os quais estão discriminados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 – síntese dos estudos de profilaxia farmacológica para Covid-19.

Estudo	Características	Resultados Principais
Shah 2020	Metanálise com 5 estudos, todos baseados em estudos pré-clínicos e opiniões de especialista	Uso de cloroquina, hidroxicloroquina e remdesevir apresentaram sucesso para bloqueio da infecção por coronavírus <i>in vitro</i> em células Vero.
Hernandez 2020	Revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados, coortes e série de casos acerca do uso profilático de hidroxicloroquina com ou sem azitromicina para Covid-19	Não houve estudos abordando uso profilático das medicações estudadas. Uso pós-infecção esteve relacionado à melhora do padrão radiológico, contudo não houve alteração significativa da evolução esperada. Não houve efeitos colaterais significativos reportados, tampouco prolongamento do intervalo QT.
Gendelman 2020	Estudo retrospectivo baseado em banco de dados de 14.520 pacientes	Não houve diferença estatística quanto à infecção por coronavírus confirmada em laboratório no grupo em uso de hidroxicloroquina, no grupo em uso de colchicina e no grupo sem intervenção farmacológica (0,23%, 0,53% e 0,25-0,48% respectivamente).
Boulware 2020	ECR com 851 participantes, avaliando eficácia de profilaxia com hidroxicloroquina após exposição (inferior a 6 pés) confirmada em laboratório.	A incidência de novas doenças compatíveis com Covid-19 não diferiu significativamente entre os participantes que receberam hidroxicloroquina (49 de 414 [11,8%]) e os que receberam placebo (58 de 407 [14,3%]); a diferença absoluta foi de -2,4 pontos percentuais (intervalo de confiança de 95%, -7,0 a 2,2; P = 0,35).
Lee 2020	Coorte com 211 indivíduos pós-exposição a Covid-19 e sem grupo controle.	Nenhum dos expostos adquiriu a doença.
Caly 2020	Estudo pré-clínico de ivermectina <i>in vitro</i> contra Covid-19	Ivermectina impediu infecção da célula e promoveu depuração do RNA viral em 48h.
Grant 2020 e Ilie 2020	Opiniões de especialista baseadas em estudos ecológicos e epidemiológicos	Maior índice de transmissibilidade está associado a locais temperados e relacionado à sazonalidade, podendo associar-se a níveis baixos de vitamina D sérica.
te Velthuis 2020	Estudo pré-clínico de ivermectina <i>in vitro</i> contra Covid-19	Zinco inibiu com sucesso infecção de célula Vero por Covid-19.
Chen 2020	Opinião de especialista baseado em modelo fisiopatológico da infecção celular por Covid-19.	Quercitina associada à vitamina C inibe replicação viral <i>in vitro</i> de Covid-19.

Fonte: Autores.

Embora os resultados pré-clínicos tenham sido promissores, até o momento não existem evidências para apoiar a eficácia de vitamina D, quercitina associada à vitamina C, zinco, cloroquina/hidroxicloroquina (CQ/HCQ), hesperidina, ivermectina ou colchicina na prevenção do Covid-19 (Shah et al., 2020; Lee et al., 2020). Na atual pandemia de Covid-19, quarentena, distanciamento social e higiene pessoal parecem as únicas medidas preventivas comprovadas.

O uso de CQ e HCQ à luz da escassez de evidências pode induzir a uma falsa sensação de proteção e, por conseguinte, baixa adesão às medidas preventivas essenciais das massas comuns (Chen et al., 2006). Além disso, a histeria pandêmica que leva ao uso irrestrito desses medicamentos pelas massas comuns, sem aderir às diretrizes, pode levar à privação desses medicamentos essenciais a outros pacientes legítimos de lúpus e artrite reumatóide ou malária, se a produção não corresponder à demanda. Ademais, existem relatos de efeitos adversos publicados, incluindo morte e hospitalização.

O uso de vitamina D está apoiado em estudos ecológicos e epidemiológicos de baixos níveis de evidência, os quais correlacionam a latitude e a sazonalidade de maior letalidade de Covid-19 à baixa concentração sérica de vitamina D. Contudo, sabe-se que, nos países europeus (onde houve maior letalidade), há viés de confundimento, a saber elevada idade e, por conseguinte, maior incidência de comorbidades, as quais podem ser mais importantes do que o nível sérico de vitamina D. Uma metanálise de grandes proporções demonstrou redução significativa do risco de infecções respiratórias com o uso profilático de vitamina D (Wilder-Smith & Freedman, 2020), contudo a extrapolação para infecção por Covid-19 é incerta e carece de estudos para indicar seu uso rotineiro.

4. Conclusão

A pandemia atual é uma crise de saúde pública e econômica sem precedentes. As únicas formas de profilaxia eficazes foram as não medicamentosas. Nossa revisão sistemática conclui que não há terapia medicamentosa comprovadamente eficaz para profilaxia do covid-19. O uso irrestrito de medicamentos pelas massas comuns, sem aderir às diretrizes, pode levar à privação desses medicamentos essenciais a outros pacientes legítimos, bem como efeitos adversos e, o mais grave, flexibilização das medidas comprovadamente eficazes de prevenção (distanciamento social, higiene das mãos, etiqueta respiratória e uso de máscaras).

Os autores do manuscrito sugerem mais estudos experimentais em humanos, seguindo as normas de boas práticas em pesquisa (duplo cego, aleatorizado, com amostras representativas) de forma a apresentarem nível de evidência mínimo para inferir profilaxias efetivas e meios de revisão claros e fidedignos.

Referências

- Aggarwal, N., Dwarakanathan, V., & Gautam, N., Ray, A. (2020). Facemasks for prevention of viral respiratory infections in community settings: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Public Health*, 64(Supplement):S192-S200. https://doi.org/10.4103/ijph.IJPH_470_20
- Bartoszko, J. J., Farooqi, M. A. M., Alhazzani, W., & Loeb, M. (2020). Medical masks vs N95 respirators for preventing Covid-19 in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Influenza Other Respir Viruses*, 14(4):365-373. <https://doi.org/10.1111/irv.12745>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (2000). Statistics notes. The odds ratio. *BMJ*, 320(7247):1468.
- Boulware, D. R., Pullen, M. F., Bangdiwala, A. S., Pastick, K. A., Lofgren, S. M., Okafor, E. C., et al. (2020) A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- Cespedes, M. S., & Souza, J. C. R. P. (2020). Coronavirus: A clinical update of Covid-19. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(2),116-123. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.2.116>
- Cespedes, M. S., Souza, J. C. R. P. (2020). SARS-CoV-2: A clinical update - II. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(4), 547-557. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.4.547>
- Chen J. (2020). Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV – A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes and Infection*, 22(2):69-71. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.004>
- Chen, L., Li, J., Luo, C., Liu, H., Xu, W., Chen, G., O. W., Liewb, Zhu, W., Puah, C. M., Shen, X., & Jiang, H.. (2006). Binding interaction of quercetin-3-beta-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CL(pro): Structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(24):8295-306. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.09.014>

- Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., & Schünemann, H. J., (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 395(10242):1973-1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- Ducharme, J. (2020). World Health Organization Declares COVID-19 a 'Pandemic.' Here's What That Means. *Time*, USA. <https://time.com/5791661/who-coronavirus-pandemic-declaration/>
- Ferguson, N. M., Laydon, D., Nedjati-Gilani, G., Imai, N., Ainslie, K., Baguelin, M., Bhatia, S., Boonyasiri, A., Cucunubá, Z., Cuomo-Dannenburg, G., Iaria, Dorigatti, A. D., Fu, H., Gaythorpe, K., Green, W., Hamlet, A., W., Hinsley, Okell, L. C., Elsland, S., & Ghani A. C. (2020). *Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand*. Imperial College London. www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf
- Fu, L., Wang, B., Yuan, T., Chen, X., Ao, Y., Fitzpatrick, T., Li, P., Zhou, Y., Yi-fan, Qibin, D., Luo, G., Fan, S., Lu, Y., Feng, A., Zhan, Y., Liang, B., Caif, W., Zhang, L., & H., Zoua (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 80(6):656-665. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>
- Gendelman, O., Amital, H., Bragazzi, N. L., Watad, A., & Chodick, G. (2020). Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmunity Reviews*, 19(7):102566. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102566>
- Geng, H., Xu, A., Wang, X., Zhang, Y., Yin, X., Mao, M. A., et al. (2020). Analysis of the role of current prevention and control measures in the epidemic of new coronavirus based on SEIR model. *Journal of Jinan University (Natural Science & Medicine Edition)*, 41(2):1-7.
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12:988.
- Hernandez, A. V., Roman, Y. M., Pasupuleti, V., Barboza, J. J., & White, C. M. (2020). Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: A living systematic review. *Annals of Internal Medicine*, (Epub ahead of print).
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.0. www.training.cochrane.org/handbook
- Hsieh, Y. H., King, C. C., Chen, C. W., Ho, M. S., Hsu, S. B., & Wu, Y. C. (2007). Impact of quarantine on the 2003 SARS outbreak: A retrospective modeling study. *Journal of Theoretical Biology*, 244(4):729-736.
- Iannone, P., Castellini, G., Coclite, D., Napoletano, A., Fauci, A. J., Iacorossi, L., D'Angelo, D., Renzi, C., La Torre, G., Mastroianni, C. M., & Gianola S., (2020). The need of health policy perspective to protect Healthcare Workers during COVID-19 pandemic: A GRADE rapid review on the N95 respirators effectiveness. *PLoS One*, 15(6):e0234025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234025>
- Ilie, P. C., Stefanescu, S. & Smith, L. (2020). The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32:1195-1198. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. (2021). COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). *Johns Hopkins University & Medicine*. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Lee, S. H., Son, H., & Peck, K. R. (2020). Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as an outbreak response strategy in long-term care hospitals? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105988. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105988>
- Li, X., Guan, B., Su, T., Liu, W., Chen, M., Waleed, K. B., Guan, X., Gary, T., & Zhu, Z. (2020). Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Heart*, 106:1142-1147. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317062>
- Long, Y., Hu, T., Liu, L., R., Chen, Guo, Q., Yang, L., Cheng, Y., Huang, J., & Du, L., (2020). Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine* 13(2):93-101. <https://doi.org/10.1111/jebm.12381>
- Louapre, C., Collongues, N., Stankoff, B., Giannesini, C., Papeix, C., Bensa, C., Deschamps, R., Créange, A., Wahab, A., Pelletier, J., Heinzl, O., Labauge, P., Guilloton, L., Ahle, G., Goudot, M., Bigaut, K., Laplaud, D.-A., Vukusic, S., Lubetzki, C., & Sèze, J., (2020). Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurology*, 77(9):1079-1088. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2581>
- Mandal, S., Bhatnagar, T., Arinaminpathy, N., Agarwal, A., Chowdhury, A., Murhekar, M., Gangakhedkar, R. R., & Sarkar, S. (2020). Prudent public health intervention strategies to control the coronavirus disease 2019 transmission in India: A mathematical model-based approach. *Indian Journal of Medical Research*, 151(2):190-199. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_504_20
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Janssens, W., Laaksi, I., S., Manaseki-Holland, Mauger, S., D., Murdoch, D. R., Neale, R., & Camargo Jr., C. A. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
- Matthay, M. A., Aldrich, J. M., & Gotts, J. E. (2020). Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5):433-434. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30127-2)
- McPherson, S. W., Keunen, J. E., Bird, A. C., Chew, E. Y., & Kuijk, F. J. (2020). Investigate Oral Zinc as a Prophylactic Treatment for Those at Risk for COVID-19. *American Journal of Ophthalmology*, 26:S0002-9394(20)30213-0. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.04.028>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4):264-269.

- Mukhopadhyay, S., & Chakraborty, D. (2020). Estimation of undetected COVID-19 infections in India. *MedRxiv* [Preprint]. <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/05/03/2020.04.20.20072892>. full.pdf
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1
- Rocklov, J., Sjodin, H., & Wilder-Smith, A. (2020). COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: Estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *Journal of Travel Medicine*, 27(3):taaa030.
- Salehi, S., Abedi, A., Balakrishnan, S., & Gholamrezanezhad, A. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *American Journal of Roentgenology*, 215(1):87-93.
- Shah, S., Das, S., Jain, A., Misra, D. P., & Negi, V. S. (2020). A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *International Journal of Rheumatic Diseases*, 23(5):613-619. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13842>
- Suleyman, G., Fadel, R. A., Malette, K. M., Hammond, C., Abdulla, H., Entz, A., Demertzis, Z., Hanna, Z., Failla, A., Dagher, C., Chaudhry, Z., Vahia, A., Lanfranco, O. A., Ramesh, M., Zervos, M. J., Alangaden, G., Miller, J., & Brar, I. (2020). Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 3(6):e2012270. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>
- Tang, B., Wang, X., Li, Q., Bragazzi, N. L., Tang, S., Xiao, Y., & Wu, J. (2020). Estimation of the transmission risk of the 2019-nCoV and its implication for public health interventions. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2):462.
- Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J. J. V., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382:1653-1659 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs2005760>.
- Velthuis, A. J. W., Worm, S. H. E., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J., & Hemert, M. J. (2010). Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLOS Pathogens*, 6:e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 new coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wilder-Smith, A., & Freedman, D. O. (2020). Isolation, quarantine, social distancing and community containment: Pivotal role for old style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *Journal of Travel Medicine*, 27(2):taaa020. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa020>
- World Health Organization. (2020). *Prevention and control of infection during health care when new coronavirus (nCoV) infection is suspected*. Paris: WHO. [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)
- Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y., Wang, Q., Xu, Y., Li, M., Li, X., Zheng, M., Chen, L., & Li, H. (2020). Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(5):766-788.
- Zhu, J., Zhong, Z., Ji, P., Li, H., Li, B., Pang, J., Zhang, J., & Zhao C., (2020). Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: A meta-analysis. *Family Medicine and Community Health*, 8(2):e000406. <https://doi.org/10.1136/fmch-2020-000406>