



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Aspecte epidemiologice în infecția COVID-19 bazate pe evidențe curente: articol de sinteză narativă

Angela Paraschiv<sup>1†</sup>, Luminița Guțu<sup>1†</sup>, Diana Spătaru<sup>1†</sup>, Ion Berdeu<sup>1†</sup>, Vasile Sofronie<sup>1†</sup>, Aliona Nastas<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de epidemiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 20.05.2020

Data acceptării spre publicare: 05.06.2020

### Autor corespondent:

Angela Paraschiv, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de epidemiologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: angela.paraschiv@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## Epidemiological aspects in COVID-19 infection based on current evidences: article of narrative synthesis

Angela Paraschiv<sup>1\*</sup>, Luminita Gutu<sup>1†</sup>, Diana Spataru<sup>1†</sup>, Ion Berdeu<sup>1†</sup>, Vasile Sofronie<sup>1†</sup>, Aliona Nastas<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Chair of epidemiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.05.2020

Accepted for publication on: 05.06.2020

### Corresponding author:

Angela Paraschiv, PhD, assoc. prof.

Chair of epidemiology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: angela.paraschiv@usmf.md

### Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Infecția COVID-19 este o maladie emergentă care, până la moment, are un șir de particularități epidemiologice neclare, cum ar fi sursele primare de infectare a omului, durata de contagiozitate a bolnavului, posibilitatea transmiterii infecției de la mamă la făt, profilaxia specifică în prevenirea infectării cu acest tip de virus.

### Ipoteza de cercetare

Publicațiile care abordează particularitățile epidemiologice ale infecției COVID-19, ar putea contribui la elaborarea măsurilor non-farmaceutice pentru prevenirea și localizarea precoce a focarelor de SARS-CoV-2 în condițiile de răspândire comunitară.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul însumează o sinteză a articolelor recent publicate referitoare la particularitățile de răspândire a infecției COVID-19 în funcție de sursele de infecție, rata de infecțiozitate, căile de transmitere, factorii de risc ce țin de vârsta pacienților, gen, comorbiditățile asociate și, nu în ultimul rând, tendințele în dezvoltarea vaccinului eficient în combaterea răspândirii virusului SARS-CoV-2.

### Rezumat

**Introducere.** În ultimele luni, omenirea s-a confruntat cu o nouă amenințare de sănătate publică, odată cu răspândirea noului coronavirus din 2019 (SARS-CoV-2). Pentru soluționa-

### What is not known yet, about the topic

COVID-19 infection is an emerging disease that has a number of unclear epidemiological features, such as the primary sources of human infection, the duration of the patient's contagiousness, the possibility of transmitting the infection from mother to foetus, and the specific prophylaxis of infection.

### Research hypothesis

Publications addressing the epidemiological features of COVID-19 infection could contribute to the development of non-pharmaceutical measures for the prevention and early localization of outbreaks of SARS-CoV-2 in conditions of community spread.

### Article's added novelty on this scientific topic

The article summarizes the recently published articles on the features of the spread of COVID-19 infection according to the sources of infection, infectivity rate, routes of transmission, risk factors related to patients age, gender, associated comorbidities, and last but not least, trends in the development of the effective vaccine in combating the spread of SARS-CoV-2 virus.

### Abstract

**Introduction.** Recently, humanity has faced a new public health threat – the spread of the new coronavirus in 2019 (SARS-CoV-2). To address the problems caused by the high

rea problemelor apărute determinate de morbiditatea și mortalitatea înaltă cauzată de acest virus, s-au realizat un șir de cercetări pentru a implementa măsuri bazate pe dovezi științifice care vor contribui la reducerea impactului medical, social și economic din întreaga lume.

**Material și metode.** A fost analizată sursa bibliografică existentă pe platforma *PubMed*, unde au fost selectate 251 de articole care au tangență cu obiectivele cercetării noastre, iar după excluderea articolelor focusate pe clinică, tratament și diagnostic, în studiu au fost selectate 72 de articole relevante temei propuse de cercetare.

**Rezultate.** Sursele bibliografice analizate au permis evidențierea transmiterii interumane a virusului; perioada de incubație de 2-14 zile; indicele de reproducere variază de la 2 până la 6 persoane infectate, în funcție de aplicarea măsurilor de prevenire; sursele de infecție pot fi persoanele asimptomatice, iar cei mai vulnerabili față de infecție sunt persoanele cu vârsta înaintată și co-morbidități; virusul este sensibil la acțiunea peroxidului de hidrogen, hipoclorit de sodium și alcool de peste 60%. Totodată, reieșind din numărul mare de persoane infectate, este inițiată strategia de dezvoltare a vaccinului eficient împotriva SARS-CoV-2.

**Concluzii.** Infecția COVID-19 a cauzat un impact medical, social și economic foarte mare, devenind la etapa actuală o problemă stringentă de sănătate publică care necesită soluționare. Evaluarea particularităților de manifestare a procesului epidemic cu evidențierea aspectelor epidemiologice, factorii de risc și măsuri de prevenire specifică vor putea contribui la reducerea cazurilor de infectare și stabilizarea situației în lume. În pofida faptului că un șir de publicații științifice menționează despre particularitățile epidemiologice de răspândire a infecției, au rămas unele momente care necesită a fi elucidate în studiile bazate pe focarele de infecție înregistrate în condițiile transmiterii comunitare.

**Cuvinte cheie:** infecția COVID-19, virusul SARS-CoV-2, sursa de infecție, rata de reproducere, căile de transmitere, factorii de risc, vaccin.

## Introducere

Infecția cu COVID-19 a căpătat o răspândire pandemică într-o perioadă relativ scurtă de timp, devenind problema prioritară de sănătate publică. Astfel, doar în 4 luni au fost afectate 216 țări, unde au fost infectate 4.681.529 de persoane și înregistrate 310.614 de cazuri de deces (la data de 16.05.20). Epidemia globală majoră cauzată de coronavirus a început în 2002 (SARS-CoV) care s-a răspândit în 37 de țări și a provocat peste 8000 de cazuri și aproape 800 de decese, ulterior în 2012, coronavirusul respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV) care s-a răspândit în 27 de țări, provocând 2494 de cazuri și 858 de decese la nivel mondial până în prezent. Prezentând o amenințare semnificativă asupra sănătății la nivel mondial, COVID-19 a atras atenția fără precedent a cercetătorilor în domeniul sănătății publice de pe glob. Fiind o infecție emergentă, aceasta a determinat necesitatea realizării studiilor științifice ce țin de particularitățile de răspândire a infecției la nivel mondial, manifestările procesului epidemic,

morbidity and mortality caused by this virus, a series of researches, have been carried out. The aim of these researches is to implement measures based on scientific evidence that will help to reduce the medical, social and economic impact worldwide.

**Material and methods.** The existing bibliographic source on the *PubMed* platform was analysed, 251 articles, that are related to the objectives of our research, were pre-selected, and after excluding articles focused on clinic, treatment and diagnosis, 72 articles relevant to the proposed research topic were selected.

**Results.** The analysed bibliographic sources allowed the highlighting of the inter-human transmission of the virus; incubation period is 2-14 days; the reproduction index varies from 2 to 6 infected people, depending on the prevention measures applied; the sources of infection can be asymptomatic persons, the most vulnerable to infection are the elderly with co-morbidities; the virus is sensitive to the action of hydrogen peroxide, sodium hypochlorite and alcohol over 60%. At the same time, based on the large number of infected people, the strategy for the development of effective vaccines against SARS-CoV-2 is initiated.

**Conclusions.** At the current stage, COVID-19 infection has caused a very high medical, social and economic impact, becoming a pressing public health problem that needs to be solved. Assessing the features of the epidemic process with highlighting the epidemiological aspects, risk factors and specific prevention measures, will contribute to reducing the cases of infection and stabilizing the situation in the world. Despite the fact that a number of scientific publications mention the epidemiological features of the infection spread, there are some moments in studies, based on outbreaks of infection recorded under the conditions of community transmission, that need to be elucidated.

**Key words:** COVID-19 infection, SARS-CoV-2 virus, source of infection, reproduction rate, routes of transmission, risk factors, vaccine.

## Introduction

COVID-19 infection spread in a relatively short period, becoming a priority public health issue. Thus, in just 4 months, 216 countries were affected, where 4,681,529 people were infected and 310,614 deaths were registered (as per 16.05.2020). The major global epidemic caused by coronavirus began in 2002 by SARS-CoV, which spread to 37 countries and caused over 8000 cases and almost 800 deaths, later in 2012, the respiratory coronavirus in the Middle East (MERS-CoV) which spread to 27 countries, caused 2494 cases and 858 deaths worldwide. With a significant threat to global health, COVID-19 has attracted unprecedented attention of public health researchers around the world. Being an emerging infection, it determined the need to conduct scientific studies related to the features of the spread of infection worldwide, the manifestations of the epidemic process, risk factors, infectivity rate, fatality rate, prevention and control measures in COVID-19 infection. In this context, more than 10,000 scientific articles

factorii de risc, rata de infecțiozitate, rata fatalității, măsuri de prevenire și control în infecția COVID-19. În acest context, până la etapa actuală au fost publicate peste 10 mii articole științifice în această direcție. Dacă în luna decembrie când s-a identificat maladia ca și boală cu potențial rapid de răspândire, predominau un șir de întrebări din partea cercetătorilor, clinicienilor, dar și autorităților publice cu putere de decizie, atunci deja în luna mai este posibil de a avea informații mult mai vaste asupra acestor criterii, dar și cunoștințe despre strategiile de prevenire non-farmaceutice, inclusiv dezvoltarea vaccinului eficace în lupta cu infecția COVID-19. Estimările actuale din cercetări variază mult, parțial datorită diferențelor dintre metodele și ipotezele analitice. Astfel, ne-am propus să studiem baza de date științifice, care relatează particularitățile epidemiologice de manifestare a procesului epidemic la etapa actuală și stabilirea legăturilor de manifestare a procesului epidemic în condițiile actuale.

### Material și metode

A fost realizat un *review* al articolelor științifice publicate ce vizează particularitățile epidemiologice ale infecției cu COVID-19. Pe platforma de căutare a paginii *PubMed* au fost selectate articolele publicate din perioada 01 decembrie 2020, utilizând cuvintele cheie „COVID-19”, „epidemiology”. La etapa inițială, au fost identificate 251 de articole științifice care, ulterior, au fost analizate pentru a exclude articolele care nu întrunesc criteriile de includere. După excluderea a 31 de articole publicate până la data de 01.01.2020, 54 de articole ce includ studii pe animale, 94 de articole focusate pe virologie, clinică, diagnostic și tratament, au fost selectate 72 de articole relevante studiului propus.

### Rezultate

#### Sursa de infecție

Infecția COVID-19 a fost identificată, inițial, ca o boală cauzată de un coronavirus de origine zoonotică, similar cu SARS și MERS, denumit, ulterior, COVID-19 [1], dar mai puțin virulent, din punct de vedere al morbidității și mortalității [2]. Cercetările ulterioare au demonstrat că SARS-CoV-2 a reușit să-și facă tranziția de la animale la oameni prin intermediul unui animal necunoscut, depistat la piața fructelor de mare din Wuhan, China. Cu toate acestea, eforturile de a identifica gazde intermediare potențiale par să fi fost neglijate în Wuhan, iar calea exactă de transmitere trebuie clarificată de urgență [3]. Este dovedit faptul că, coronavirusul poate infecta diferite specii de animale, inclusiv porcine, bovine, cabaline, canine, cămile, feline, rozătoare, lilieci, iepuri, nură, șarpe și altele animale sălbatice [4, 5]. Pentru virusul SARS-CoV-2 a fost determinat că liliecii sunt gazda naturală de infecție [6], deși liliecii nu au fost în vânzare pe piața fructelor de mare din Wuhan [5]. Un studiu realizat în China evidențiază gazde intermediare alternative, cum ar fi broasca țestoasă, pangolina și șarpele [5]. Acestea fiind vândute ilegal pe piața fructelor de mare din Wuhan [5]. Între timp, mai mulți cercetători independenți au evidențiat transmiterea virusului COVID-19 de la persoană la persoană [7-9]. Ceea ce ne demonstrează că virusul a suferit mutații și s-a adaptat la condițiile de trai din organismul omului.

have been published in this direction. In December, when the disease was identified as a rapidly spreading disease, a series of questions from researchers, clinicians and public authorities with decision-making power predominated, then in May it is possible to have much more information on these criteria, but also knowledge about non-pharmaceutical prevention strategies, including the development of effective vaccine in the fight against COVID-19 infection. Current research estimates vary widely, in part due to differences in analytical methods and assumptions. Thus, we set out a study of scientific database, which relates the epidemiological features of the manifestation of the epidemic process at the current stage and the establishment of the features of the epidemic process manifestations in the current conditions.

### Material and methods

A review of published scientific articles on the epidemiological features of COVID-19 infection was conducted. The articles published on January 1, 2020 were selected on the search platform of the *PubMed* page using the keywords “COVID-19”, “epidemiology”. At the initial stage, 251 scientific articles were identified, which were subsequently analysed to exclude articles that do not meet the inclusion criteria. After excluding 31 articles published until 01.01.2020, 54 articles including animal studies, 94 articles focused on virology, clinic, diagnosis and treatment, 72 articles relevant to the proposed study were selected.

### Results

#### Source of infection

COVID-19 infection was initially identified as a disease caused by a zoonotic coronavirus, after SARS and MERS, later named as a novel COVID-19 [1], but appears to be less virulent regarding to morbidity and mortality [2]. Subsequent studies demonstrated that SARS-CoV-2 apparently succeeded in making its transition from animals to humans through an intermediate host, an animal available for sale in the seafood market from Wuhan, China. However, endeavours to identify potential intermediate hosts seem to have been neglected in Wuhan and the exact route of transmission urgently needs to be clarified [3]. It is known that coronaviruses can infect many different animal species, including swine, cattle, horses, camels, cats, dogs, rodents, birds, bats, rabbits, ferrets, mink, snake, and other wildlife animals [4, 5]. The multiple studies elucidated that bats are natural reservoirs of SARS-CoV-2 [6], although the bats were not for sale at the Wuhan Seafood Market [5]. Some studies provide more possibility of alternative intermediate hosts, such as turtles, pangolin and snails [5], that are illegally sold in seafood market from Wuhan [5]. Meanwhile, several independent researchers have distinguished the human to human transmission of COVID-19 [7-9], which shows that the virus has undergone mutations and has adapted to human body.

Literature data mention that, at the present stage, patients with clinical and asymptomatic forms of the disease are a sources of infection in COVID-19.

Datele literaturii de specialitate menționează că surse de infecție în COVID-19, la etapa actuală, sunt bolnavii cu forme clinice și asimptomatice de boală.

Este de menționat faptul că, pacienții aflați în perioada de incubație și purtătorii sănătoși fiind surse posibile de transmitere, nu pot fi identificate în mod eficient din cauza simptomelor absente [10]. Un studiu realizat pe infecția cauzată de SARS-CoV a demonstrat că, în timpul unei erupții într-o instituție medicală, dintre toți lucrătorii medicali expuși riscului de infectare, 7,5% au fost cauzate de cazuri pozitive cu SARS asimptomatice [11]. Un alt studiu a arătat că, din 255 de pacienți cu MERS-CoV confirmată de laborator, 64 de pacienți (25,1%) au fost raportați ca fiind asimptomatici [12, 13]. Un articol din NEJM a raportat pentru prima dată un studiu care a demonstrat transmiterea virusului la un german confirmat cu COVID-19 infectat după un contact cu un pacient chinez asimptomatic [14]. S-a constatat că sarcina virală detectată la un pacient asimptomatic a fost similară cu cea detectată la pacienții simptomatici, ceea ce indică potențialul mare de transmitere a infecției [15]. Astfel, cu toate că pacienții asimptomatici pot infecta alte persoane, sursele bibliografice menționează că numărul pacienților implicați în procesul epidemic este mic [15]. Totodată, pacienții pot fi infecțioși nu doar în timpul manifestărilor clinice dar și după însănătoșire. Astfel, un cetățean britanic care a participat la o conferință în Singapore a infectat alte 11 persoane în timp ce se odihnea într-o stațiune din Alpii francezi, inclusiv, la întoarcerea sa în Marea Britanie [6].

### **Mecanismul și căile de transmitere**

Infecția este caracterizată, de obicei, prin simptome respiratorii, ceea ce indică transmiterea virusului prin picături [4, 9, 16], generate în timpul tusei și strănutului, de către pacienții simptomatici, dar se poate transmite și de la persoane asimptomatice [17], fie prin atingerea suprafețelor contaminate de ele și apoi atingerea nasului, gurii și ochilor [4]. Studiile au elucidat că încărcătura virală a virusului COVID-19 este mai mare în cavitatea nazală în comparație cu faringe și fără diferențe mari la persoane simptomatice și asimptomatice [6]. Astfel, evidențiem că persoanele asimptomatice prezintă același risc de contaminare ca și cele simptomatice, iar din punct de vedere epidemiologic, primii pot contamina un număr mai mare de persoane din cauza depistării dificile a acestora.

În altă ordine de idei, mai multe studii au raportat simptome gastrointestinale și/sau dovezi că unii pacienți cu infecția SARS-CoV-2 au ARN viral prezent în materiile fecale, ceea ce sugerează posibilitatea de a se transmite pe calea fecal-orală [15, 18], și ar putea supraviețui la temperatura camerei cel puțin 1-2 zile [15]. În aceeași ordine de idei, publicația din *Lancet* reamintește medicilor să nu ignore transmiterea SARS-CoV-2 și prin mucoasa ochilor [19], deoarece picăturile infectate și fluidele corporale pot contamina cu ușurință epiteliul conjunctiv uman [15].

Infecțiile respiratorii pot fi transmise prin picături de diferite dimensiuni: particulele de picături >5-10  $\mu\text{m}$  în diametru, sunt denumite picături respiratorii, iar particulele de picături cu diametrul <5  $\mu\text{m}$  sunt denumite picături de nucleu [20].

It is important to note that, patients in incubation period and healthy carriers are possible sources for transmission. However, such sources of infection cannot be effectively identified due to the absent symptoms [10]. A study among health-care workers (HCWs) exposed to patients with severe acute respiratory syndrome (SARS), 7.5% had asymptomatic SARS-positive cases [11]. Another study demonstrated that of 255 patients with laboratory-confirmed MERS-CoV infection, 64 patients (25.1%) were reported to be asymptomatic [12, 13]. An article in NEJM first reported a German to be confirmed with COVID-19 after contact with an asymptomatic Chinese patient [14]. The study reported that a viral load detected in an asymptomatic patient was similar to that detected in symptomatic patients, indicating the potential for transmission in asymptomatic patients [15]. So, the idea of the authors is that these asymptomatic patients may infect others or develop symptoms later, but the number of patients involved is small [15]. At the same time, patients can be contagious not only during clinical manifestations but also after recovery. Thus, a British citizen who attended a conference in Singapore, infected another 11 people while resting in a resort in the French Alps, and after his return to UK [6].

### **Mechanism and routes of transmission**

The infection is usually characterized by respiratory symptoms, which indicate the transmission of the virus by droplets [4, 9, 16], generated during coughing and sneezing, by symptomatic patients, but can also be transmitted from asymptomatic people [17], either by touching the surfaces contaminated by them and then touching the nose, mouth and eyes [4]. Studies have shown that the viral load of COVID-19 virus is higher in the nasal cavity compared to the pharynx, and without large differences in symptomatic and asymptomatic individuals [6]. Thus, we point out that asymptomatic people have the same risk of contamination as symptomatic ones, and from an epidemiological point of view, the first ones can contaminate a larger number of people due to their difficult detection.

Several studies have reported gastrointestinal symptoms and/or evidence that some patients with SARS-CoV-2 infection have viral RNA present in the faeces, suggesting the possibility of faecal-oral transmission [15, 18], and could survive at room temperature for at least 1-2 days [15]. In the same ideas, the *Lancet* reminds physicians not to ignore the transmission of SARS-CoV-2 through the eye's mucosa [19], as infected droplets and body fluids can easily contaminate human epithelium conjunctiva [15].

Respiratory infectious diseases can be transmitted by droplets of different sizes: droplet particles >5-10  $\mu\text{m}$  in diameter, are called respiratory droplets, and droplet particles with a diameter <5  $\mu\text{m}$  are called nucleus droplets [20]. According to current evidence, COVID-19 virus is transmitted primarily between humans through respiratory droplets with a diameter >5-10  $\mu\text{m}$  and contact [21]. In the analysis of 75,465 COVID-19 cases in China, airborne transmission was not demonstrated [22]. At the same time, a recent study reports that nebulization-generated SARS-CoV-2 may remain viable in aerosols <5  $\mu\text{m}$  for several hours, suggesting that SARS-CoV-2

Conform dovezilor actuale, virusul COVID-19 este transmis, în primul rând, între oameni prin picături respiratorii cu dime-trul  $>5-10 \mu\text{m}$  și contact [21]. Într-o analiză a 75.465 de cazuri COVID-19 în China, transmiterea aeriană nu a fost demonstra-tă [22]. Totodată, un studiu recent relatează că, SARS-CoV-2 generat prin nebulizare poate rămâne viabil și în aerosolii  $<5 \mu\text{m}$  pe o perioadă de câteva ore, astfel, sugerând că SARS-CoV-2 ar putea fi transmis cel puțin parțial și prin aerosoli cu particule mici [23, 24].

În prezent, nu există dovezi care să arate că SARS-CoV-2 poate fi transmis și pe cale verticală de la mamă la făt [4, 25]. Au fost colectate probe neonatale din faringe, lichid amniotic, sânge de cordon și probe de lapte de la șase paciente care au născut prin cezariană și toate probele au fost negative pentru SARS-CoV-2. Totodată, reieșind din numărul mic de cercetări, se recomandă a continua investigațiile pentru a putea demon-stră importanța transmiterii intrauterine [25]. Cazuri de transmitere a infecției COVID-19 la nou-născut, au fost descri-se în perioada postnatală [4].

#### **Persistența virusului în mediul extern**

Autorii menționează că, virusul se poate păstra pe supra-fețe de la câteva ore până la câteva zile. Studiile bazate pe persistența virusurilor SARS-CoV-2 și SARS-CoV-1 pe diferite medii cum ar fi aerosoli, plastic, oțel inoxidabil, cupru și car-ton au constatat că, SARS-CoV-2 a rămas viabil în aerosoli timp de 3 ore, cu o reducere a titrului infecțios de la 103,5 la 102,7 TCID50 pe litru de aer. Această reducere a fost similară cu cea observată cu SARS-CoV-1, de la 104,3 la 103,5 TCID50 pe mi-lilitru [24]. SARS-CoV-2 a fost mai stabil pe plastic și oțel ino-xidabil decât pe cupru și carton, unde virusul a fost detectat până la 72 de ore de la aplicarea pe aceste suprafețe, deși titrul virusului a fost redus foarte mult după 72 de ore pe plastic și după 48 de ore pe oțel inoxidabil [24]. Aceste descoperiri sunt similare celor cu SARS-CoV-1, în care aceste forme de transmi-tere au fost asociate cu răspândirea nosocomială [24]. Astfel, riscul infectării personalului medical în timpul acordării asis-tenței medicale este foarte mare.

Pe lângă faptul că virusul poate rămâne viabil pe suprafe-țe timp de câteva zile în condiții atmosferice favorabile, este de menționat că acesta este distrus în mai puțin de un minut după aplicarea dezinfectanților obișnuiți cum ar fi etanol de 62-71%, hipoclorit de sodiu 0,1%, peroxid de hidrogen 0,5% etc [4, 6]. Alte preparate biocide, cum ar fi 0,05-0,2% clorură de benzalconiu sau 0,02% clorhexidină clorhidrat sunt mai puțin eficiente [4].

#### **Perioada de incubație și indicele de reproducere**

În prezent, este demonstrat că perioada de incubație a CO-VID-19 constituie 1-14 zile. Totuși, majoritatea cercetărilor au evidențiat că perioada de incubație este mai mică de 14 zile, în medie fiind de 3-7 zile. Există 2 studii conform cărora pe-rioda medie de incubație este de 5,2 zile, bazate pe analiza retrospectivă a 10 cazuri în stadiul incipient al epidemiei din China CDC (CI95%: 4,1 – 7,0; 95% dintre pacienți au dezvoltat semne clinice după 12,5 zile) și Universitatea Johns Hopkins, pe baza estimărilor a 101 cazuri confirmate publicate în 38

may be transmitted at least partially through small particle aerosols [23, 24].

Currently, there is no evidence that SARS-CoV-2 can also be transmitted vertically from mother to foetus [4, 25]. Neo-natal samples from the pharynx, amniotic fluid, cord blood and milk samples were collected from six caesarean delivery patients and all samples were negative for SARS-CoV-2. At the same time, based on the small number of researches, it is rec-ommended to continue the investigations in order to be able to demonstrate the importance of intrauterine transmission [25]. Cases of transmission of COVID-19 infection to the new-born have been described in the postnatal period [4].

#### **Persistence of the virus in the external environment**

The authors mention that the virus can survive on surfac-es from a few hours to a few days. Studies based on the per-sistence of SARS-CoV-2 and SARS-CoV-1 viruses on various media such as aerosols, plastics, stainless steel, copper and cardboard found that SARS-CoV-2 remained viable in aerosols for 3 hours, with a reduction in infectious titre from 103.5 to 102.7 TCID50 per litre of air. This reduction was similar to that observed with SARS-CoV-1, from 104.3 to 103.5 TCID50 per millilitre [24]. SARS-CoV-2 was more stable on plastic and stainless steel than on copper and cardboard, where the virus was detected up to 72 hours after application on these surfac-es, although the virus titre was greatly reduced after 72 hours on plastic and after 48 hours on stainless steel [24]. These findings are similar to those with SARS-CoV-1, and that forms of transmission have been associated with nosocomial spread [24]. Thus, the risk of infecting healthcare professionals dur-ing healthcare is very high.

In addition to the fact that the virus can remain viable on surfaces for several days in favourable conditions, it is men-tioned that it is destroyed in less than a minute after the ap-plication of common disinfectants such as 62-71% ethanol, 0, 1% of sodium hypochlorite, 0.5% hydrogen peroxide etc [4, 6]. Other biocidal preparations, such as 0.05-0.2% benzalkonium chloride or 0.02% chlorhexidine hydrochloride are less effec-tive [4].

#### **Incubation period and reproduction index**

Currently, it is shown that the incubation period of COV-ID-19 is 1-14 days. However, most researches have shown that the incubation period is less than 14 days, averaging 3-7 days. There are 2 studies according to which the average incubation period is 5.2 days, based on retrospective analysis of 10 cases in the early stages of the Chinese CDC epidemic (CI95%: 4.1 to 7.0; 95% of patients developed clinical signs after 12.5 days), and Johns Hopkins University based on estimates of 101 con-firmed cases published in 38 provinces, regions or countries (for CI95%: 4.4 to 6.0; and 97.5%) of patients developed clini-cal signs after 10.5 days) [26, 27].

The spread of a new pathogenic infectious agent is char-acterized by the evolution of the epidemic process through three phases: (1) the initial phase of slow accumulation of new cases of infection (often undetectable); (2) the second phase of rapid growth of cases of disease and deaths; (3) a possible

de provincii, regiuni sau țări (pentru CI95%: 4,4 până la 6,0; iar 97,5% dintre pacienți au dezvoltat semne clinice după 10,5 zile) [26, 27]. Răspândirea unui nou agent infecțios patogen este caracterizată prin evoluția procesului epidemic prin trei faze distincte: (1) faza inițială de acumulare lentă a noilor cazuri de infectare (adesea nedetectabile); (2) a doua fază de creștere rapidă a cazurilor de îmbolnăvire și deces; (3) o eventuală încetinire a transmiterii datorită reducerii numărului de persoane sensibile, ceea ce duce, în mod tipic, la finalizarea primei unde epidemice [28]. Cea mai clasică metodă de modelare a procesului epidemic în maladiile infecțioase este modelul *SIR*, care reprezintă dinamica evoluției unei persoane de la starea de receptivitate (*S*), la faza de infecțiozitate (*I*) și, ulterior, faza de recuperare (*R*) [29]. Abordarea standard  $R_0$  poate furniza informații științifice mai detaliate, dacă modelul „*Susceptibil-Infected-Recuperat*”, (*SIR*), este reglat corect [29].

O importanță deosebită o are indicele de reproducere de bază ( $R_0$ ), care este definit ca număr mediu de cazuri secundare generate de un caz de boală într-o populație total sensibilă. Studiile realizate utilizând metode stohastice și statistice pentru estimările curente ale  $R_0$  mediu au demonstrat că acesta variază de la 1,9 la 6,5 reflectate în opt publicații [1, 30, 31]. Din 20 de estimări, 13 se încadrează în intervalul 2,0 și 3,0. Estimările sunt comparabile cu cele ale SARS-CoV, la care  $R_0$  în faza timpurie a focarului din Hong Kong a constituit 2,7 și Singapore 2,2-33,6 [30, 32], iar în gripa pandemică H1N1 din 2009, acesta a constituit 1,3-2,0. Totodată, cel mai mare indice de reproducere în SARS-CoV-2 a constituit 6,47 și este determinat într-o analiză primară a numărului de cazuri raportate în China până la 22 ianuarie 2020, unde ratele de contact au fost mai mari în perioada sărbătorii de Anul Nou [33]. Este demonstrat că dacă  $R_0 > 1$ , atunci numărul de infectări este probabil să crească, iar dacă  $R_0 < 1$ , transmisia infecției este probabil să dispară [1]. Numărul de reproducere de bază este un concept central în epidemiologia bolilor infecțioase, indicând riscul unui agent infecțios în ceea ce privește răspândirea epidemiei.

### **Răspândirea infecției COVID-19 în lume și Republica Moldova**

Actualmente, sunt înregistrate 4.681.529 de persoane infectate și 310.614 persoane decedate în lume (16.05.2020) [34]. Incidența prin infecția cu COVID-19 la nivel mondial constituie 60,13 la 100.000 populație. Cele mai multe cazuri sunt înregistrate pe continentul American cu 1.909.483 de cazuri (40,78%). Pe locul doi, este situată regiunea Europeană unde s-au înregistrat 1.848.445 de cazuri (37,61%), urmată de regiunea Mediterana de Est cu 315.668 cazuri (6,74%), Regiunile Pacificul de Vest – 166.721 cazuri (3,56%), Asia de Sud-Est – 127.995 cazuri (2,73%) și Africa – 56.461 cazuri (1,20%) [34]. Conform datelor OMS, la moment, cele mai afectate sau dovedit a fi SUA – 1.382.362 cazuri, Rusia – 272.043 cazuri, Regatul Unit – 236.715 cazuri, Spania – 230.183 cazuri, Italia – 223.885 cazuri, Brazilia – 202.918 cazuri, Germania – 173.772 cazuri și Turcia – 146.457 cazuri.

Rata fatalității la nivel global constituie 6,63% (302.059 cazuri). Cele mai multe cazuri de deces au fost înregistrate în Europa – 9,04% și pe continentul american – 5,98% [35].

slowdown in transmission due to the reduction in the number of sensitive individuals, which typically leads to the completion of the first epidemic wave [28]. The most classic method of modelling the epidemic process in infectious diseases is the *SIR* model, which represents the dynamics of a person's evolution from the state of susceptible (*S*), to the infectivity phase (*I*) and subsequently the recovery phase (*R*) [29]. The standard approach  $R_0$  can provide more detailed scientific information if the “*Susceptible-Infected-Recovered*”, (*SIR*), model is set correctly [29].

The basic reproductive index ( $R_0$ ), which is defined as the number of secondary cases generated by a case of disease in a totally sensitive population, is of particular importance. Studies using stochastic and statistical methods for current estimates of mean  $R_0$  have shown that it ranges from 1.9 to 6.5 reflected in eight publications [1, 30, 31]. Of the 20 estimates, 13 are in the 2.0 and 3.0 range. The estimates are comparable to those of SARS-CoV, in which  $R_0$  in the early phase of the Hong Kong outbreak was 2.7 and Singapore 2.2-33.6 [30, 32], and in the 2009 H1N1 pandemic influenza, it was 1.3-2.0. At the same time, the highest reproduction rate in SARS-CoV-2 was 6.47 and is determined in a primary analysis of the cases reported in China until January 22, 2020, where contact rates were higher during New Year's Eve [33]. It is shown that if  $R_0 > 1$ , then the number of infections is likely to increase, and if  $R_0 < 1$ , the transmission of the infection is likely to disappear [1]. Basic reproductive numbers are a central concept in the epidemiology of infectious diseases, indicating the risk of an infectious agent in terms of the spread of the epidemic.

### **COVID-19 infection spread in the world and in the Republic of Moldova**

There are currently 4,681,529 infected people and 310,614 deaths worldwide (16.05.2020) [34]. The incidence of COVID-19 infection worldwide is 60.13 per 100,000 people. Most cases are recorded in the Americas with 1,909,483 cases (40.78%). On the second place is the European region, where there are 1,848,445 registered cases (37.61%), followed by the Eastern Mediterranean region with 315,668 cases (6.74%), the Western Pacific Regions – 166,721 cases (3.56%), Southeast Asia – 127,995 cases (2.73%) and Africa – 56,461 cases (1.20%) [34]. According to WHO data, currently the most affected are the US – 1,382,362 cases, Russia – 272,043 cases, the United Kingdom – 236,715 cases, Spain – 230,183 cases, Italy – 223,885 cases, Brazil – 202,918 cases, Germany – 173,772 cases and Turkey – 146,457 cases. The fatality rate globally is 6.63% (302,059 cases). Most deaths were recorded in Europe – 9.04% and in the Americas – 5.98% [35].

In the Republic of Moldova, on 16.05.2020, 5,934 cases of COVID-19 infection were reported, being on the 50th place worldwide, the incidence per 100 thousand of population was 147.14 [36]. At the same time, in present 207 deaths are recorded, and the fatality rate is 3.48%.

### **The size of the outbreak**

Three studies conducted on the model of the Wuhan epidemic have shown that doubling the number of cases in the

În Republica Moldova, la data de 16.05.2020, au fost raportate 5934 cazuri de infecție COVID-19, fiind pe locul 50 la nivel mondial, incidența la 100 mii populație a constituit 147,14 [36]. Totodată, la etapa actuală, sunt înregistrate 207 decese, iar rata fatalității constituie 3,48%.

### **Dimensiunile focarului**

Trei cercetări realizate pe modelul epidemiei din Wuhan au permis evidențierea faptului că dublarea numărului de cazuri în epidemie este estimată la 6,4-7,4 zile [30]. O analiză bazată pe modelarea matematică a estimat că peste 75.815 (CI95% 37.304 – 130.330) persoane au fost infectate până la 25 ianuarie 2020, iar numărul de cazuri s-a dublat la fiecare 6,4 zile [32]. Astfel, timpul necesar pentru dublarea numărului de cazuri în epidemia COVID-19 este estimat în medie de 6-7 zile.

### **Factorii de risc**

Infecția provocată de virusul SARS-CoV-2 este o boală infecțioasă emergentă, iar populația de toate rasele și vârstele au o sensibilitate absolută față de acest virus de tip nou [37]. Totuși, există îngrijorări că pandemia COVID-19 nu va afecta la fel toate populațiile, unele fiind deosebit de vulnerabile [38].

Este clar că anumite grupuri de populație, cum ar fi persoanele cu co-morbidități, vârstă înaintată, o stare imunocompromisă și deprinderi dăunătoare prezintă un risc ridicat de boală severă, precum și un prognostic rezervat [37, 39, 40]. În Regatul Unit, până la 25% din populație este desemnată ca fiind cu risc ridicat, incluzând toți adulții cu vârsta peste 70 de ani și cei cu condiții de sănătate subiacente, precum sunt bolile respiratorii, cardiovasculare și cancerul [41].

Riscul de a face o formă gravă și deces în COVID-19 crește odată cu avansarea în vârstă și prezența condițiilor de sănătate comorbide [2, 42]. Studiile realizate în China, Marea Britanie, Italia și SUA au identificat persoanele cu vârsta înaintată ca și indivizi mai susceptibili la acțiunea virusului SARS-CoV-2 [40, 42-46] vârsta peste 65 de ani: OR = 6,06, CI95% = 3,98 – 9,22,  $p < 0,0001$  [47]. Conform datelor CDC din China, majoritatea pacienților au fost cu vârsta cuprinsă între 30 și 79 de ani (87%) [48]. Astfel, rata fatalității COVID-19 s-a dovedit a fi de 14,8% la pacienții cu vârsta mai mare de 80 de ani și de <4% la pacienții de până la de 70 de ani [49]. Proporția pacienților decedați cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani a fost semnificativ mai mică decât cea a pacienților supraviețuitori ( $p < 0,001$ ), în timp ce proporția pacienților decedați cu vârsta peste 80 de ani a fost semnificativ mai mare ( $p = 0,014$ ) [50]. Un alt studiu a constatat că pacienții în etate (vârsta  $\geq 64$  ani) au prezentat o mortalitate mai mare decât pacienții mai tineri (vârsta  $\leq 63$  ani) (36% vs 15%; diferență, 21% (CI95% = 17% – 26%,  $p < 0,001$ ). În rândul pacienților cu vârsta înaintată, comorbiditățile erau mult mai frecvente [51]. Aceste particularități subliniază importanța măsurilor de protejare persoanelor cu vârsta peste 60 ani și a celor cu condiții medicale subiacente [52].

Un alt aspect elucidat, al persoanelor din grupul de risc major au fost legate de gen. Analiza surselor bibliografice a evidențiat că genul masculin este mai frecvent afectat de in-

epidemic is estimated at 6.4 to 7.4 days [30]. An analysis based on mathematical modeling estimated that over 75,815 (CI95% = 37,304 to 130,330) of people were infected by January 25, 2020, and the number of cases doubled every 6.4 days [32]. So, the time required for doubling the number of cases in the COVID-19 epidemic is estimated at an average of 6-7 days.

### **Risk factors**

The infection caused by the SARS-CoV-2 is an emerging infectious disease, and people of all races and ages have an absolute susceptibility to this new type of virus [37]. However, there are concerns that the pandemic COVID-19 will not affect all the population equally; some of them are being particularly vulnerable [38].

It is clear that certain population groups, such as people with comorbidities, old age, an immunocompromised condition and harmful habits have a high risk of severe disease, as well as a reserved prognosis [37, 39, 40]. In the United Kingdom, up to 25% of the population is identified as at high risk, including all adults over the age of 70 and those with underlying health conditions, such as respiratory diseases, cardiovascular diseases and cancer [41].

The risk of severe form and death in COVID-19 increases with advancing age and the presence of comorbid health conditions [2, 42]. Studies in China, the United Kingdom, Italy, and the United States have identified older people as individuals more susceptible to the action of the SARS-CoV-2 virus [40, 42-46] age over 65 years: OR = 6.06, CI95% = 3.98 to 9.22,  $p < 0.00001$  [47]. According to the China CDC data, the majority of patients were between 30 and 79 years old (87%) [48]. Thus, the COVID-19 fatality rate was found to be 14.8% at the patients older than 80 years and <4% at the patients up to 70 years [49]. The proportion of patients who died at the age of 60 to 69 years was significantly lower than that of surviving patients ( $p < 0.001$ ), while the proportion of patients who died over the age of 80 was significantly higher ( $p = 0.014$ ) [50]. Another study found that elderly patients (age  $\geq 64$  years) had a higher mortality than the younger patients (age  $\leq 63$  years) (36% vs 15%; difference, 21%, CI95% = 17% to 26%;  $p < 0.001$ ). Among elderly patients, comorbidities were much more common [51]. These features underline the importance of the protection measures of people over the age of 60 and those with underlying medical conditions [52].

Another elucidated aspect of the people in greater risk group was related to gender. Analysis of bibliographic sources has showed that men are more frequently affected by COVID-19 infection than women [27, 47-51, 53]. This phenomenon is explained by the higher frequency of risk factors that contribute to the aggravation of the disease in the male population [54, 55]. Analysis of patients affected by COVID19 in the US showed that 54.4% of all of them were men [45]. Men may face a higher risk of developing critical conditions OR = 1.76, CI95% = 1.41 to 2.18,  $p < 0.0001$  [47]. The same feature was found in Italy [56], which could be partly due to increased rates of smoking and associated comorbidities [41]. Thus, speaking of patients hospitalized in intensive care in Lombardy (Italy),

fecția cu COVID-19 decât femeile [27, 47-51, 53]. Acest fenomen este explicat prin frecvența mai mare a factorilor de risc care contribuie la agravarea bolii la populația masculină [54, 55]. Analiza pacienților afectați de COVID-19 din SUA a arătat că 54,4% din totalul acestora au fost bărbați [45]. Bărbații s-ar putea confrunta cu un risc mai mare de a dezvolta stări critice OR = 1,76; CI95% = 1,41 – 2,18,  $p < 0,00001$  [47]. Aceiași particularitate a fost constatată și în Italia [56] care ar putea fi parțial datorată ratelor sporite de fumători și comorbidităților asociate [41]. Astfel, pacienți internați în terapie intensivă din Lombardia (Italia), 82% dintre bolnavi au fost bărbați, 49% dintre pacienți aveau hipertensiune cronică, 21% – boli cardiovasculare, 17% – diabet, 8% – neoplazii, 4% – boala pulmonară obstructivă cronică și 3% – insuficiență renală cronică [44].

Evaluările factorilor de risc pe baza datelor din China, Europa și SUA indică faptul că cei cu risc mai mare de boală severă din COVID-19 includ bărbați mai în vârstă, inclusiv persoane de toate vârstele care au obezitate și afecțiuni medicale subiacente, cum ar fi hipertensiune arterială, boli cardiovasculare, boli pulmonare cronice și boli metabolice cronice, cum ar fi diabetul de tip 2 [52]. Principalele comorbidități constatate la pacienții spitalizată au fost hipertensiunea arterială (15-30%), diabetul zaharat (7,4-19%) și patologii vasculare (2,5-8%) [54, 55]. Proporția bolilor subiacente, cum ar fi hipertensiunea, diabetul, bolile cardiovasculare și bolile respiratorii au fost semnificativ statistic mai mari la pacienții critici în comparație cu pacienții care nu au fost critici (diabet: OR = 3,68, CI95% = 2,68 – 5,03,  $p < 0,00001$ ; hipertensiune arterială: OR = 2,72, CI95% = 1,60 – 4,64,  $p = 0,0002$ ; boli cardiovasculare: OR = 5,19, CI95% = 3,25 – 8,29,  $p < 0,00001$ ; boli respiratorii: OR = 5,15, CI95% = 2,51 – 10,57,  $p < 0,00001$ ) [47]. Comorbiditățile preexistente, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul și bolile cardiovasculare sunt asociate cu o severitate mai mare și cu o rată mai mare de fatalitate a COVID-19 [47, 49, 50, 57]. La 89,3% din pacienții adulți afectați de SARS-COV-2 au fost constatate una sau mai multe afecțiuni de bază, iar cele mai frecvente afecțiuni au fost hipertensiunea arterială (49,7%), obezitatea (48,3%), boala pulmonară cronică (34,6%), diabetul zaharat (28,3%) și bolile cardiovasculare (27,8%) [45]. Deoarece majoritatea populației cu diabet zaharat sunt de vârstă înaintată și au multiple co-morbidități, obezitate, emfizem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă, prezintă un risc mai mare de infecție și pot avea consecințe mai grave în cazul în care contractează virusul [58, 59].

Alte studii menționează faptul că, obezitatea și fumatul au fost asociate cu riscuri crescute pentru COVID-19 [60-62, 52]. Obezitatea crește semnificativ riscul de hipertensiune arterială, diabet de tip 2 și boli cardiovasculare, care prezintă trei dintre cele mai importante afecțiuni de bază pentru COVID-19 [41, 44, 52]. Studiile au arătat că, obezitatea (IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) și obezitatea severă (IMC  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>) au fost prezente în 47,6% și, respectiv, 28,2% din cazuri COVID-19 [53]. Totodată, sursele bibliografice indică faptul că fumatul este un determinant major al agravării stării de sănătate a pacientului cu COVID-19 [47, 62, 63]. Rata acestora a constituit de la 6% până la 12,6% dintre pacienții internați [44]. A fost demonstrat faptul că pacienții fumători au risc mai mare de a dezvolta stări

82% of patients were male, 49% of patients had chronic hypertension, 21% – cardiovascular disease, 17% – diabetes, 8% – neoplasms, 4% – chronic obstructive pulmonary disease, and 3% – chronic renal insufficiency [44].

The risk factor assessments based on data from China, Europe, and the United States indicate, that people with a higher risk for severe COVID-19 disease include older men, including people of all ages who are obese and have underlying medical conditions, such as hypertension, cardiovascular disease, chronic lung disease and chronic metabolic diseases such as diabetes type II [52]. The main comorbidities found in hospitalized patients were hypertension (15.0-30.0%), diabetes (7.4-19.0%) and vascular pathologies (2.5-8.0%) [54, 55]. The proportion of underlying diseases such as hypertension, diabetes, cardiovascular disease and respiratory disease were statistically significantly higher in critically ill patients compared to non-critical patients (diabetes: OR = 3.68, CI95% = 2.68 to 5.03),  $p < 0.00001$ ; hypertension: OR = 2.72, CI95% = 1.60 to 4.64,  $p = 0.0002$ ; cardiovascular disease: OR = 5.19, CI95% = 3.25 to 8.29,  $p < 0.00001$ ; respiratory diseases: OR = 5.15, CI95% = 2.51 to 10.57,  $p < 0.00001$  [47]. The co-morbidities background, such as hypertension, diabetes and cardiovascular disease are associated with the higher severity and a higher fatality rate of COVID-19 [47, 49, 50, 57]. In 89.3% of adult patients affected by SARS-COV-2, one or more underlying conditions were found, and the most common conditions were hypertension (49.7%), obesity (48.3%), chronic lung disease (34.6%), diabetes (28.3%) and cardiovascular disease (27.8%) [45]. It is explained by the fact, that most people with diabetes are elderly and have multiple comorbidities, obesity, emphysema, high blood pressure and heart insufficiency [58, 59].

Other studies mention that obesity and smoking have been associated with increased risks for Covid-19 [60-62, 52]. The obesity significantly increases the risk of high blood pressure, diabetes type II and cardiovascular disease, which presents three of the most important underlying conditions for COVID-19 [41, 44, 52]. Studies have shown that obesity (BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) and severe obesity (BMI  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>) were present in 47.6% and 28.2% of COVID-19 cases, respectively [53]. At the same time, the bibliographic sources indicate that smoking is a major determinant of the worsening of the patient's health with COVID-19 [47, 62, 63]. Their rate ranged from 6.0 to 12.6% of hospitalized patients [44]. It has been shown that smoking patients have a higher risk of developing critical or fatal conditions OR = 2.51, CI 95% = 1.39 to 3.32,  $p = 0.0006$  [47]. At the same time, some studies conducted on the patients in China and the USA have established the immunomodulatory effects of nicotine, which suggests that pharmaceutical nicotine could be considered a potential treatment option in COVID-19 [64]. However, the WHO is reluctant to make these claims, requiring strong scientific evidence to confirm any connection between nicotine and the prevention or treatment of COVID-19 [65].

There was a higher risk of severe complications in patients who have recently undergone chemotherapy or surgery in the



critice sau fatale OR = 2,51, CI95% = 1,39 – 3,32, p = 0,0006 [47]. Totodată, unele studii realizate pe bolnavii din China și SUA, au stabilit efectele imunomodulatoare ale nicotinei, care sugerează că nicotina farmaceutică ar putea fi considerată o opțiune potențială de tratament în COVID-19 [64]. Totuși, OMS manifestă reticență față de aceste afirmații, fiind necesare dovezi științifice solide pentru a confirma orice legătură între nicotină și prevenirea sau tratamentul COVID-19 [65].

A fost evidențiat un risc mai mare de complicații severe la pacienții care au fost supuși recent chimioterapiei sau intervenției chirurgicale în ultimele 30 de zile, la pacienții cu cancer și infecția COVID-19 și la cei fără cancer (75% față de 43%) [43]. În plus, modelele de regresie *Cox* au estimat că la pacienții cu cancer evoluția severă a bolii s-a instalat mai rapid decât la cei fără cancer (timp mediu până la evenimente severe 13 zile vs 43 zile) [43].

Din categoria de risc sunt menționați și persoanele cu tulburări de consum de alcool și boala hepatică asociată alcoolului [38]. Imposibilitatea de a merge la vizite regulate la medici, acces limitat pentru acordarea ajutorului spitalicesc și izolarea socială, duce la decompensare psihologică și creșterea consumului de alcool sau recidivă.

Indiscutabil, o atenție deosebită, dar și eforturi mai mari de prevenire și reducere a transmiterii SARS-CoV-2 trebuie aplicate în populația din grupul de risc înalt [66].

#### **Noutăți în dezvoltarea vaccinului contra SARS-CoV-2**

Diagnosticarea rapidă, vaccinurile și tratamentul sunt intervenții importante pentru gestionarea focarului cu coronavirus de tip nou [67]. Este cunoscut faptul că, cea mai efektivă metodă de prevenire a maladiilor infecțioase este vaccinarea populației receptive. Astfel, conduși de experiența anterioară cât și platforma tehnică existentă în dezvoltarea vaccinurilor contra SARS-CoV și MERS-CoV, cercetătorii s-au concentrat asupra elaborării vaccinului 2019-nCoV. În acest context, cercetătorii la nivel global și-au unit eforturile pentru a elabora un vaccin împotriva COVID-19 și întâmpină o serie de provocări atât în plan logistic cât și în plan științific [68-70]. Printre tehnologiile de vaccin supuse evaluării se numără vaccinele vii antivirale, vaccinurile proteice recombinante subunitare, ARN – vaccinuri, ADN – vaccinuri, vaccinuri inactivate, vaccinuri vii atenuate, vaccin cu acțiune replicabilă a vectorului viral, vaccin cu acțiune ne-replicabilă a vectorului viral, vaccin cu particule asemănătoare virusului (VLP) [71-73]. Potrivit informației oferite de OMS există cinci vaccinuri candidate în proces de evaluare clinică și 71 vaccinuri candidate în evaluarea pre-clinică [74-75]. Dintre vaccinurile cu statut de coronavirus candidate în proces de evaluare clinică la moment se regăsesc un vaccin cu acțiune ne-replicabilă a vectorului viral, un ADN-vaccin, două vaccinuri inactivate și un ARN-vaccin. [71]. Astfel, la moment, 18 țări s-au implicat în dezvoltarea unui vaccin eficiente contra virusului SARS-CoV-2, cum ar fi: China, SUA, Suedia, Japonia, Italia, India, Thailanda, Canada, Germania, Marea Britania, Spania, Danemarca, Franța, Rusia, România, Israel și Olanda.

last 30 days, at the patients with cancer and COVID-19 infection, and in those without cancer (75% vs. 43%) [43]. In addition, a *Cox* regression model was estimated at the patients with severe disease and cancer development has installed faster than those without cancer (average time to severe events 13 days vs 43 days) [43].

The risk category also includes people with alcohol consumption disorders and alcohol-related liver disease [38]. The impossibility of having regular doctor visits, limited access to hospital care and social isolation, leads to psychological decompensation and increased alcohol consumption or recurrence.

Undoubtedly, a special attention, but also greater efforts should be made to prevent and reduce the SARS-CoV-2 transmission in the high-risk population [66].

#### **News in the development of the SARS-CoV-2 vaccine**

Rapid diagnosis, vaccines and treatment are important interventions for the management of the new type of coronavirus outbreak [67]. It is known that the most effective method of preventing infectious diseases is to vaccinate the susceptible population. Thus, led by previous experience as well as the existing technical platform in the development of SARS-CoV and MERS-CoV vaccines, the researchers focused on developing the 2019-nCoV vaccine. In this context, global researchers have joined forces to develop a vaccine against COVID-19 and face some big challenges, both scientific and logistical [68-70]. Vaccine technologies to be evaluated include protein subunit vaccines, RNA-vaccines, DNA-vaccines, inactivated vaccines, live attenuated virus vaccines, replicating viral vaccines, non-replicating viral vector vaccines, virus-like particle vaccines (VLP) [71-73]. According to the information provided by the WHO, there are five candidate vaccines in the clinical evaluation process and 71 candidate vaccines in the pre-clinical evaluation [74-75]. Among the vaccines with candidate coronavirus status in the process of clinical evaluation are currently a non-replicating viral vector vaccine, a DNA vaccine, two inactivated vaccines and an RNA vaccine. [71]. Thus, at present, 18 countries have been involved in the development of an effective vaccine against SARS-CoV-2 virus, they are: China, USA, Sweden, Japan, Italy, India, Thailand, Canada, Germany, Great Britain, Spain, Denmark, France, Russia, Romania, Israel and the Netherlands.

#### **Conclusions**

At the present stage, humanity is facing the biggest pandemic caused by SARS-CoV-2 virus, that lead to the considerable medical, social and economic impact. Reducing and locating the spread of infection is a global priority and requires the multisectoral involvement of public health services. Thus, the study of the epidemiological features of the infection spread in the human community will allow the development of action and response strategies at the country level and at the global level, as well.

## Concluzii

La etapa actuală, omenirea se confruntă cu cea mare pandemie cauzată de virusul SARS-CoV-2, determinat de impactul medical, social și economic destul de considerabil. Reducerea și localizarea răspândirii infecției este prioritatea globală și necesită implicarea multisectorială a serviciilor de sănătate publică. Astfel, studierea particularităților epidemiologice de răspândire a infecției în comunitatea umană va permite elaborarea strategiilor de acțiune și răspuns la nivel de țară, dar și totodată, la nivel global.

## Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

## Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au acceptat versiunea finală a articolului.

## Referințe / references

- Liu Y, Gayle A, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020; Mar 1; 27 (2).
- Guo Y, Cao Q, Hong Z. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. An update on the status. Vol. 7, *Military Medical Research. BioMed Central Ltd.*; 2020.
- Velavan T, Meyer C. The COVID-19 epidemic. Vol. 25, *Tropical Medicine and International Health. Blackwell Publishing Ltd.*; 2020. p. 278-80.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. Vol. 104, *Journal of Hospital Infection. W.B. Saunders Ltd.*; 2020. p. 246-51.
- Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and Coronaviruses. *Viruses* [Internet]. 2019 Jan 9 [cited 2020 May 17]; 11 (1): 41. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/1/41>.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z. *et al.* SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients [Internet]. Vol. 382, *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*; 2020 [cited 2020 May 17]. p. 1177-9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001737>.
- Shim E, Tariq A, Choi W, Lee Y, Chowell G. Transmission potential and severity of COVID-19 in South Korea. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 93: 339-44.
- Shereen M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Vol. 24, *Journal of Advanced Research. Elsevier B.V.*; 2020. p. 91-8.
- Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M. *et al.* Airborne transmission route of COVID-19: why 2 meters/6 feet of inter-personal distance could not be enough. Vol. 17, *International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI AG*; 2020.
- Gao W, Li L. Advances on presymptomatic or asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020 Mar 6; 41: 485-8.
- Wilder-Smith A, Telesman MD, Heng B, Earnest A, Ling A, Leo Y. Asymptomatic SARS coronavirus infection among healthcare workers, Singapore. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11 (7): 1142-5.
- Oboho I, Tomczyk S, Al-Asmari A, Banjar A, Al-Mugti H, Aloraini M. *et al.* 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah – a link to health care facilities. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015 Feb 26 [cited 2020 May 10]; 372 (9): 846-54. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1408636>.
- Yin Y, Wunderink R. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Vol. 23, *Respirology. Blackwell Publishing*; 2018. p. 130-7.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Wallrauch C. *et al.* Transmission of 2019-NCOV infection from an asymptomatic contact in Germany [Internet]. Vol. 382, *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*; 2020 [cited 2020 May 10]. p. 970-1. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001468>.
- Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): a Chinese perspective. *J. Med. Virol.* 2020 Jun 1; 92 (6): 639-44.
- Okada P, Buathong R, Phuygun S, Thanadachakul T, Parnmen S. *et al.* Early transmission patterns of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in travellers from Wuhan to Thailand, January 2020. Vol. 25, *Eurosurveillance. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*; 2020.
- Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Vol. 87, *Indian Journal of Pediatrics. Springer*; 2020. p. 281-6.
- Hindson J. COVID-19: faecal-oral transmission? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020 May 1;
- Lu C, Liu X, Jia Z. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. Vol. 395, *The Lancet. Lancet Publishing Group*; 2020. p. e39.
- WHO. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. *Sci. Br.* 2020; (March):1-3.

21. Liu J, Liao X, Qian S, Liu Y. *et al.* Community transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg. Infect. Dis.*, 2020 Jun 17; 26 (6).
22. Ong S, Tan Y, Chia P, Lee T. *et al.* Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*, 2020.
23. Heinzerling A, Stuckey M, Scheuer T, Xu K, Perkins K, Resseger H. *et al.* Transmission of COVID-19 to health care personnel during exposures to a hospitalized patient – Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020; 69 (15): 472-6.
24. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A. *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 [Internet]. Vol. 382, *The New England Journal of Medicine. NLM (Medline)*; 2020 [cited 2020 May 10]. p. 1564-7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2004973>.
25. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W. *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 2020; Mar 7; 395 (10226): 809-15.
26. Lauer S, Grantz K, Bi Q, Jones F, Zheng Q, Meredith H. *et al.* The incubation period of 2019-nCoV from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *medRxiv*. 2020 Feb 4; 2020.02.02.20020016.
27. Linton N, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov A, Jung S. *et al.* Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J. Clin. Med.*, 2020; Feb 17; 9 (2): 538.
28. Lourenco J, Paton R, Ghafari M, Kraemer M, Thompson C, Simmonds P. *et al.* Fundamental principles of epidemic spread highlight the immediate need for large-scale serological surveys to assess the stage of the SARS-CoV-2 epidemic. *medRxiv* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 16]; 2020.03.24.20042291. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042291v1>.
29. Fuller J, Flores L. The Risk GP model: the standard model of prediction in medicine. *Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.*, 2015 Dec 1; 54:49-61.
30. Park M, Cook A, Lim J, Sun Y, Dickens B. A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *J. Clin. Med.*, 2020 Mar 31; 9 (4): 967.
31. Wu J, Leung K, Leung G. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 13]; 395: 689-97. Available from: <https://www.oag.com>.
32. Wu J, Leung K, Leung G. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*, 2020; Feb 29; 395 (10225): 689-97.
33. Tang B, Wang X, Li Q, Bragazzi N, Xiao Y. *et al.* Estimation of the transmission risk of the 2019-nCoV and its implication for Public Health interventions. *J. Clin. Med.* [Internet]. 2020; Feb 7 [cited 2020 May 14]; 9 (2): 462. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/462>.
34. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report-112.
35. Coronavirus Graphs: Worldwide Cases and Deaths – Worldometer [Internet] [cited 2020 May 14]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/worldwide-graphs/#daily-deaths>.
36. Informatii\_actualizate\_covid-19\_11.05.pptx | Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale [Internet]. [cited 2020 May 14]. Available from: <https://msmps.gov.md/ro/file/16806>.
37. Jan H, Faisal S, Khan A, Khan S, Usman H, Liaqat R. *et al.* COVID-19: Review of epidemiology and potential treatments against 2019 Novel Coronavirus. *Discoveries*. 2020 Apr 26; 8 (2): e108.
38. Da B, Im G, Schiano T. COVID-19 Hangover: a rising tide of alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2020 May 10]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32369624>.
39. Choi J. COVID-19 in South Korea. *Postgrad Med J* [Internet]. 2020 May 4 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32366457>.
40. Yan F, Nguyen S. Head and neck cancer: a high-risk population for COVID-19. *Head Neck* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 10]; hed.26209. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.26209>.
41. Jordan R, Adab P, Cheng K. COVID-19: Risk factors for severe disease and death. Vol. 368, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2020.
42. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff M. COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2020 May 8 [cited 2020 May 12]; 22 (5): 53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32385672>.
43. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W. *et al.* Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2020 May 10]; 12 (4): 372. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/4/372>.
44. Plaçais L, Richier Q. COVID-19: clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic. Vol. 41, *Revue de Medecine Interne. Elsevier Masson SAS*; 2020. p. 308-18.
45. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Holstein R. *et al.* Erratum: Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019-COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 (MMWR. Morbidity and mortality weekly report). Vol. 69. *Morbidity and mortality weekly report. NLM (Medline)*; 2020. p. 458-64.
46. Khan I, Zahra S, Zaim S, Harky A. At the heart of COVID-19. *J Card Surg* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32369872>.
47. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J. *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.*, 2020 Apr.
48. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Vol. 323, *JAMA*, 2020. p. 1239-42.
49. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M. *et al.* Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32354800>.
50. Cumming C, Wood L, Davies A. People experiencing homelessness urgently need to be recognised as a high risk group for COVID-19. *Heal Promot J Aust* [Internet]. 2020 May 7 [cited 2020 May 10]; hpja.355. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hpja.355>.
51. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A. *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 2020 Apr 28; 323 (16): 1574-81.

52. Nieman D. COVID-19: A toxin to our aging, unfit, corpulent, and immunodeficient society. *J Sport Heal Sci* [Internet]. 2020 May 7 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32389882>.
53. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A. *et al*. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.22831>.
54. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J. *et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020 Apr 30;
55. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020 Mar 28; 395 (10229): 1054-62.
56. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*, 2020 Mar 17;
57. Jan H, Faisal S, Khan A, Khan S, Usman H, Liaqat R. *et al*. COVID-19: Review of epidemiology and potential treatments against 2019 Novel Coronavirus. *Discoveries*, 2020 Apr 26; e108.
58. Gamble A, Pham Q, Goyal S, Cafazzo J. The challenges of COVID-19 for people living with diabetes: considerations for digital health. [cited 2020 May 12]; Available from: <https://doi.org/10.2196/preprints.19581>.
59. Rhee E, Kim J, Moon S, Lee W. Encountering COVID-19 as Endocrinologists. *Endocrinol Metab* (Seoul, Korea) [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32372573>.
60. Huang R, Zhu L, Xue L, Liu L, Yan X, Wang J. *et al*. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu Province, China: a retrospective, multi-center study. *SSRN Electron J*, 2020 Mar 24.
61. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020 Mar 17; 323 (11): 1061-9.
62. Komiyama M, Hasegawa K. Smoking cessation as a public health measure to limit the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Eur Cardiol Rev* [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2020 May 12]; 15:e16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32373189>.
63. Vardavas C, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob. Induc. Dis.*, 2020 Mar 20; 18 (March).
64. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med* [Internet]. 2020 May 9 [cited 2020 May 10]; 1-8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-020-02355-7>.
65. Coronavirus (COVID-19) events as they happen [Internet]. [cited 2020 May 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
66. Rothan H, Byrareddy S. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Vol. 109, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2020.
67. Pang J, Wang M, Ang I, Tan S. *et al*. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): a systematic review. *J. Clin. Med.*, 2020 Feb 26; 9 (3): 623.
68. Shi Y, Wang N, Zou Q. Progress and challenge of vaccine development against 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2020 Apr 1; 54: E029.
69. Calina D, Docea A, Petrakis D, Egorov A, Ishmukhametov A, Gabibov A. *et al*. Towards effective COVID-19 vaccines: updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med* [Internet]. 2020 May 6 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2020.4596>.
70. Ahmed S, Quadeer A, McKay M. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*, 2020; 12 (3).
71. Chen W, Strych U, Hotez P, Bottazzi M. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview. *Current Tropical Medicine Reports*. Springer; 2020.
72. Ralph R, Lew J, Zeng T, Francis M, Xue B, Roux M. *et al*. 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus: human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness. *J Infect Dev Ctries.*, 2020; 14 (1): 3-17.
73. Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. Vol. 11, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2020. p. 298.
74. Peeples L. Avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020 Apr 14; 117 (15): 8218-21.
75. Wang F, Kream R, Stefano G. An evidence based perspective on mRNA-SARS-CoV-2 vaccine development. *Med Sci Monit* [Internet]. 2020 Apr 21 [cited 2020 May 12]; 26. Available from: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/924700>