

O viajante como agente ativo na transmissibilidade do SARS-CoV-2: uma revisão sistemática

The traveler as an active agent of SARS-CoV-2 transmission: a systematic review

Natalia Matos Kicomoto¹, Nathalia da Fonseca Campos¹, Edmara Laura Campiolo¹

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi evidenciar o papel dos viajantes na transmissão e na disseminação do novo coronavírus. A busca pelos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed®, SciELO, MEDLINE®, Cochrane, *Center for Disease Control and Prevention* e UpToDate. Foram incluídos artigos relacionados à transmissibilidade, principalmente aqueles associados à disseminação realizada por viajantes, do novo coronavírus. Excluíram-se artigos relacionados a outros surtos de coronavírus. Todos os estudos foram lidos e analisados integralmente. Onze artigos foram selecionados e tabulados, dos quais se pôde desenvolver uma fundamentação teórica, que expõe o grande impacto dos viajantes perante o crescimento da pandemia relacionada ao SARS-CoV-2, levando em consideração as diversas formas com que esse vírus pode se propagar, sendo elas por contato com superfícies contaminadas ou pessoa a pessoa, visto que a infecção pode ser decorrente de gotículas, aerossóis, fômites e, possivelmente, contato sexual, estando os indivíduos sintomáticos ou não.

Descritores: Coronavírus; Infecções por coronavírus; Covid-19; Portador sadio; Saúde do viajante; Transmissão de doença infecciosa

ABSTRACT

The objective of this study was to highlight the travelers role in the transmission and dissemination of new coronavirus. The search for the articles was carried out in PubMed®, SciELO, MEDLINE®, Cochrane, Centers for Disease Control and Prevention, and UpToDate databases. Articles related with transmissibility of the new coronavirus were included, mainly those linked with the dissemination from travelers. Articles related with other coronavirus outbreaks were excluded. All of the studies were read and analyzed in their entirety. Eleven articles were selected and tabulated, from which a theoretical framework was developed, which exposes the great impact of travelers in the face of the growth of the pandemic related to the SARS-CoV-2, considering the several ways in which this virus can spread, either through contact with contaminated surfaces or person-to-person, since the infection may occur through droplets, aerosols, fomites, and possibly sexual contact, whether individuals are symptomatic or not.

Keywords: Coronavirus; Coronavirus infections; Covid-19; Carrier state; Travelers' health; Disease transmission, infectious

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um hospital localizado em Wuhan, província de Hubei, na China, passou a receber muitos casos de pneumonia, que, a partir de análises clínicas e laboratoriais, foi diagnosticada como viral.¹

Incrivelmente, a maioria dos pacientes possuía vínculo epidemiológico relacionado ao Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan, que notadamente comercializava animais selvagens e foi fechado no dia 1º de janeiro de 2020.^{1,2}

¹ Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Londrina, PR, Brasil.

Data de submissão: 17/7/2021. **Data de aceite:** 21/7/2021.

Autor correspondente: Natalia Matos Kicomoto. Rua da Ermida, 198 – Jardim Alvorada – CEP: 86191-140 – Cambé, PR, Brasil – Tel.: 55 (43) 3254-5577 – E-mail: nataliakicomoto@gmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Contribuição dos autores:

Concepção e delineamento do projeto: NMK, NFC e ELC.

Coleta, análise e interpretação de dados: NMK e NFC.

Redação e revisão crítica do manuscrito: NMK e NFC.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: NMK, NFC e ELC.

No dia 30 de dezembro de 2019, foi isolado, no Hospital Jinyintan, em Wuhan, a partir do lavado broncoalveolar de determinado paciente, um vírus da família Coronaviridae, caracterizado como envelopado e com fita simples de RNA, e subfamília betacoronavírus, o que significa que pode infectar humanos, causando patologias no sistema respiratório, gastrintestinal, hepático e neurológico. Tal vírus foi chamado de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) e causa a doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19). A partir disso, pôde-se sequenciar o genoma desse novo coronavírus e identificar que sua análise filogenética se assemelha cerca de 79,5% com o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e 50% com o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV).^{1,2}

Ademais, foram identificadas proteínas estruturais e não estruturais pertencentes ao novo coronavírus. As proteínas estruturais são *spike protein* (S), envelope *protein* (E), *membrane protein* (M) e nucleocapsídeo fosfoproteico. Já as proteínas não estruturais são orflab, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF10 e ORF8. Tais proteínas estão intimamente ligadas à patogenicidade e à transmissão do novo coronavírus. Estudos indicam que *spike proteins*, ORF8 e ORF3 se responsabilizam pela maior agressividade do vírus com relação ao SARS-CoV.³

Devido ao grande número de infectados que apresentavam associação ao Mercado de Frutos do Mar, a hipótese de uma origem zoonótica do vírus foi levantada, buscando possíveis reservatórios com cargas virais semelhantes ao SARS-CoV-2. A partir daí, análises genômicas puderam identificar uma grande compatibilidade do novo vírus com outros do tipo da síndrome respiratória aguda grave (SARS) derivados de morcegos, promovendo estes como prováveis elos entre o novo coronavírus e os humanos.¹

Com a investigação do crescente número de casos, as autoridades reconheceram indicativos de uma transmissão inicial em cadeia, ou seja, um indivíduo inicial contaminou-se por meio de uma fonte não humana e infectou outra pessoa, que infectou outras adiante.⁴ A partir desse entendimento, foi possível sugerir a transmissão pessoa a pessoa como mantenedora do contágio, tornando-se este o principal modo de transmissão.^{2,4-6}

Diante dessa nova proposta de disseminação, pondera-se sobre a transmissão acontecer a partir do contato direto e/ou de gotículas, como em outras síndromes respiratórias. Assim, o vírus seria liberado nas secreções respiratórias de um indivíduo infectado, principalmente durante a tosse, o espirro ou na fala, podendo o patógeno entrar em contato com as mucosas de outra pessoa ou se alojar em alguma superfície próxima, possibilitando que o indivíduo seja infectado após o contato e encaminhamento até olhos, boca ou nariz.^{1,6,7}

Concluída a transmissão, reconheceu-se que o vírus adentra em células epiteliais por meio da interação entre sua proteína de membrana (S) e o receptor humano ACE2, promovendo a infecção.³

A estimativa é de que cada pessoa infectada transmite a infecção para outras 2,2 pessoas, aproximadamente (1,4 a 3,9 até o início de janeiro de 2020).⁵ Entretanto, a atenção maior à transmissão dos sintomáticos ofuscou a possibilidade da disseminação ocorrer pela circulação dos assintomáticos. As estimativas apontam um período de incubação em torno de 2 a 14 dias,⁴ sendo que o RNA viral se mostrou mais presente nas amostras respiratórias colhidas logo no início dos sintomas em comparação com momentos posteriores da doença, sugerindo que a possibilidade de transmissão é maior nos momentos iniciais.⁶ Dessa forma, pacientes assintomáticos, leves ou pré-sintomáticos poderiam ter papel na dispersão viral, dificultando ainda mais o controle do patógeno.⁸

Tendo se iniciado em um importante centro de transporte, indústria e comércio, onde estavam presentes inúmeras conexões com o mundo inteiro, e sendo um vírus com grande potencial de superpropagação e transmissão incerta, a Covid-19 evoluiu de uma emergência local para uma emergência de saúde pública de interesse internacional declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), podendo atribuir aos viajantes um papel central na dispersão do vírus.⁸

De acordo com a plataforma criada na universidade de *Johns Hopkins*, até o momento, são 188 países atingidos, entre eles Estados Unidos, Espanha, Itália, França, Alemanha, China e Brasil.⁹

Muitos casos ligados a viagens para a China e outras localidades relacionadas aos surtos de coronavírus foram publicados. Por esse motivo, a restrição de viajantes torna-se essencial, principalmente porque o número de casos importados da doença diminui e, por conseguinte, a quantidade de casos locais também sofre decréscimo acentuado.¹⁰ Outra medida importante para diminuir o impacto dos viajantes perante o aumento da pandemia relacionada ao SARS-CoV-2 é a quarentena, com duração de 14 dias depois das viagens, pois acredita-se que esse seja o período de incubação do vírus.¹¹

Considerando a necessidade evidente da organização das informações já existentes sobre a Covid-19 e sua transmissibilidade, bem como da compreensão sobre o papel dos viajantes na disseminação mundial de um novo vírus, o presente estudo teve como objetivo geral a reunião, a sistematização e a avaliação das evidências científicas disponíveis sobre as possíveis formas de transmissão do SARS-CoV-2 e, como objetivo específico, a correlação dos viajantes, sintomáticos e/ou assintomáticos, com a transmissibilidade do SARS-CoV-2, visando

a uma melhor compreensão sobre a responsabilidade dos viajantes dentro da pandemia e sobre a transmissão viral, a partir de assintomáticos ou pré-sintomáticos.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura, a partir da qual foram identificados artigos publicados sobre o novo coronavírus, levando em consideração o início do surto, o local de origem e a expansão da pandemia, além de aspectos estruturais e moleculares do SARS-CoV-2, fisiopatologia envolvida na infecção e, principalmente, disseminação e modo transmissão do novo coronavírus.

A busca pelos materiais foi realizada de março de 2020 a maio de 2020, por meio de uma revisão sistemática utilizando as bases de dados PubMed®, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), MEDLINE®, Cochrane, *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) e UpToDate.

Foram utilizadas as palavras-chave “SARS-CoV-2”, “Covid-19”, “viajantes e Covid-19” e “transmissibilidade

Covid-19”, incluindo suas traduções para o inglês “*travelers and Covid-19*”, “*Covid-19 transmissibility*”. Todas as publicações selecionadas foram lidas na íntegra, sendo suas principais características sistematizadas.

Ademais, materiais relacionados aos outros surtos de coronavírus, como SARS, ocorrida em 2002, e MERS, bem como materiais publicados antes de dezembro de 2019, foram excluídos da seleção. Também houve priorização de artigos publicados em 2020.

Para melhor organização e compreensão, foi realizada a tabulação dos materiais encontrados, com a discriminação dos itens autoria, descrição da amostra e análise dos resultados encontrados. Foram realizadas as análises descritiva e qualitativa da amostra bibliográfica, seguida da discussão crítica do conteúdo.

RESULTADOS

Foram objetos desta revisão 30 artigos, dos quais 11 foram selecionados e brevemente descritos na tabela 1.

Tabela 1. Apresentação dos trabalhos que associaram os viajantes à transmissão da Covid-19

Autoria	Síntese do conteúdo
Hoehl et al. ¹¹	Após triagem, 126 alemães voaram da China para Frankfurt. No percurso, 10 passageiros foram isolados, devido a contato com casos suspeitos ou confirmados ou por sintomatologia. Os 10 casos testaram negativo para o vírus. Testes foram feitos em outros 114 passageiros, com dois positivos para o vírus
Ng et al. ¹²	O estudo acompanhou 94 pessoas que viajaram de Wuhan para Cingapura na data de 30 de janeiro de 2020. Em triagem, 2 pessoas apresentaram-se febris, testando positivo para SARS-CoV-2. Foi estabelecida quarentena aos viajantes, submetendo também assintomáticos a testes, com um resultado positivo e um inconclusivo
Liu et al. ¹³	Em Taiwan, esposa, após retorno de Wuhan, apresentou sintomatologia e teste positivo para o vírus. Seu marido, sem histórico de viagem e sem contato com outras pessoas que estiveram em Wuhan, também apresentou sintomas e positividade para o SARS-CoV-2
Holshue et al. ¹⁴	Paciente, em 19 de janeiro de 2020, apresentou tosse e febre subjetiva, somadas a histórico de viagem para Wuhan, sem relatar contato com mercado de Huanan ou com doentes na viagem. Apresentou resultado positivo para novo coronavírus
Pongpirul et al. ¹⁵	Motorista de taxi, na Tailândia, apresentou sintomas, com positividade para o vírus em teste. O paciente relatou contato com passageiros chineses em seu táxi, que tossiam e usavam máscaras. Ele não apresentava histórico de viagem para a China
Phan et al. ¹⁶	Em 22 de janeiro, homem sintomático é internado com histórico de voo prévio de Wuhan, negando exposição ao mercado de frutos do mar. Apresentou-se positivo para o vírus. A esposa também relatou sintomas. O filho, que morava em Long An e não apresentava histórico de viagem para áreas com casos da Covid-19, apresentou sintomas após dividir quarto com os pais, apresentando positividade para o vírus
Xu et al. ¹⁷	Ao total, 72 pacientes participaram do estudo. Destes, 23 (37%) apresentavam histórico de exposição em Wuhan há mais de 2 semanas. Além disso, o estudo mostra que nenhum dos pacientes infectados na província em questão tinha relação com o mercado de frutos do mar de Huanan
Kakimoto et al. ¹⁸	O estudo aborda um surto da Covid-19 nos passageiros e tripulantes de um navio cruzeiro, levando a quarentena de 3.700 passageiros e tripulantes, no porto de Yokohama, no Japão. Ao final, foram confirmados 700 casos
Rothe et al. ¹⁹	O paciente, após reunião com parceiro de negócios oriundo da China, assintomático durante a estadia, mas doente no retorno e positivo para o vírus, apresentou sintomas gripais e teste positivo para o SARS-CoV-2. Outros 3 funcionários também testaram positivo, com 1 tendo contato com o paciente índice e outros 2 com o paciente do caso
Ghinai et al. ²⁰	A paciente 1, com histórico de viagem para Wuhan, apresentou sintomas. Relatou contato direto com o marido em período que apresentava tosse ativa. O marido, em contato direto com a paciente 1, apresentou sintomas e foi positivado para o novo vírus
Che Mat et al. ²¹	Na Malásia, mais de 19.000 pessoas se encontraram em evento religioso. Participantes foram testados, totalizando 1.701 positivos

DISCUSSÃO

Os estudos selecionados e expostos na tabela 1 apresentam em comum a transmissão do novo coronavírus pelo contato pessoa a pessoa ocorrido entre viajantes e demais indivíduos de diversas localidades. A maior parte dos casos é referente a pessoas que se contaminaram a partir do contato com viajantes advindos de regiões asiáticas, com destaque para a cidade de Wuhan, onde a pandemia do novo coronavírus teve início.

Muitos dos casos citados na tabela 1 foram adquiridos por meio do contato com pessoas sintomáticas e assintomáticas. Essa transmissão pode ocorrer, pois, apesar do pico viral no trato respiratório se dar em aproximadamente 10 dias após o início dos sintomas, pôde-se detectar RNA viral do novo coronavírus na orofaringe de pacientes assintomáticos e pré-sintomáticos por, pelo menos, 5 dias, indicando que a propagação do SARS-CoV-2 pode ocorrer na ausência ou cerca de 2 a 3 dias antes do aparecimento do primeiro sintoma, o que representa grande preocupação mundial quanto à transmissibilidade do novo coronavírus, já que a detecção desses portadores assintomáticos é altamente complexa.^{12,22} Logo, se não houver o rastreamento de indivíduos assintomáticos entre a população saudável, eles representarão uma fonte de infecção do SARS-CoV-2 que paira sobre a comunidade, gerando grande desafio para prevenção e controle da curva de crescimento do novo coronavírus.²³

Além da propagação pessoa a pessoa, estudos detectaram SARS-CoV-2 em aerossóis e em diversos tipos de superfícies, como, por exemplo, plástico, aço inoxidável, cobre e papelão. O novo coronavírus mostrou-se mais estável em plástico e aço inoxidável do que em cobre e papelão, permanecendo viável por mais de 72 horas, o que torna plausível a propagação por meio de fômites. Ademais, pôde-se estimar a meia-vida do vírus em aproximadamente 5,6 horas no aço inoxidável e 6,8 horas no plástico. Tais achados foram muito parecidos com os encontrados em testes realizados com SARS-CoV-1, indicando que as diferenças epidemiológicas ocorridas entre as duas pandemias possam ser decorrentes da maior concentração do novo coronavírus no trato respiratório superior e do maior potencial de propagação pessoa a pessoa, principalmente considerando a transmissão por indivíduos assintomáticos infectados.²⁴

Em um experimento envolvendo um nebulizador, criou-se um ambiente em aerolização contendo SARS-CoV-2 em valores próximos aos de amostras obtidas do trato superior e inferior de humanos e constatou-se que o novo coronavírus permaneceu viável durante toda a duração do experimento (3 horas), o que confirma a

possibilidade de transmissão via aerossóis.²⁴ Outro trabalho, realizado em um restaurante em Guangzhou, China, também sugere que a transmissão do novo coronavírus possa se dar por gotículas e aerossóis. Tal estudo mostra que determinada família, denominada A, proveniente de Wuhan e com um indivíduo pré-sintomático, que manifestou tosse e febre poucas horas após a saída do restaurante, realizou uma refeição no terceiro andar do local em questão e propagou o vírus para mais duas outras famílias, as quais foram denominadas B e C, e se encontravam localizadas ao lado da mesa de A, em linha reta, com cerca de 1m de distância. Tal estudo sugere que a transmissão do novo coronavírus possa se dar por gotículas e aerossóis, pois não houve a contaminação do andar inteiro, mas somente das famílias A, B e C, que se localizavam em uma mesma direção de uma corrente de ar condicionado em ambiente pouco ventilado.²⁵ Seguindo a mesma linha de raciocínio do estudo realizado no restaurante de Guangzhou e considerando que a propagação do novo coronavírus possa se dar por gotículas e aerossóis, é possível inferir que, talvez, as transmissões ocorridas em ambientes fechados, como navios, carros e aviões, que representam meios de transportes pelos quais os viajantes circulam e onde foram detectadas propagações, possam ser fatores agravantes para a acentuação da propagação do SARS-CoV-2 e limitantes para o fim da pandemia.

É sabido que as restrições de viagens internacionais colaboram muito para a diminuição da propagação do novo coronavírus, mas, sem a mudança dos hábitos da população para evitar a transmissibilidade e em vigência de intervenções públicas inadequadas, não há grande interferência diante da curva de incidência da Covid-19, pois as transmissões locais continuarão ocorrendo. O estudo de Liu et al.¹³ relata a importação do vírus de Wuhan para Taiwan por intermédio de uma paciente infectada que transmitiu o novo coronavírus para seu marido após ter morado na China por cerca de 4 meses.^{10,13} Tal caso ainda apresenta certa peculiaridade quanto à transmissão local, pois, além da possibilidade da propagação do vírus ter ocorrido por meio de gotículas, aerossóis, fômites e contato, ainda existe a possibilidade de haver transmissão sexual do vírus, já que existem estudos indicando a existência de receptores de angiotensina II no trato genital feminino, tornando possível a infecção pelo novo coronavírus no sistema reprodutor das mulheres.¹⁸

Ainda existem mais estudos relatando a transmissão de SARS-CoV-2 por intermédio de viajantes, indicando que o trânsito de pessoas internacional seja um fator ainda mais agravante para a propagação do novo coronavírus. Trabalho realizado no Paquistão eviden-

cia o impacto do turismo religioso com relação ao aumento da incidência da Covid-19, devido ao retorno de peregrinos que visitaram o Irã para o país em questão, considerando que, além de visitantes paquistaneses, viajantes provenientes de muitas outras localidades, como Afeganistão, Oman, Iêmen, Qatar, Bahrain, entre outros, também visitaram o Irã e, posteriormente, retornaram a seus devidos países. Diante disso, foi apresentado que, apesar da adoção de medidas para controle da infecção pelo Paquistão terem sido colocadas em prática, estas foram impostas tardiamente, uma vez que, além da incidência de casos relacionados à peregrinação ao Irã terem surgido, já havia transmissão secundária local, inclusive nos países de origem após o retorno dos viajantes.²⁶

É possível inferir que o papel dos viajantes na propagação da pandemia do novo coronavírus é de grande importância, já que eles são responsáveis por levarem o vírus de um lugar a outro e transmiti-lo, mesmo em condições assintomáticas. A propagação viral pode se dar não só por contato, como também por gotículas, aerossóis e, possivelmente, contato sexual, fatores esses responsáveis pelo grande aumento da propagação do novo coronavírus, não só perante aos casos importados, como também de propagações locais, as quais podem ser decorrentes do contato entre viajantes e comunidade local, gerando uma cadeia de transmissão grave, mas que pode ser reduzida com medidas de controle do tráfego de pessoas, como demonstra um modelo de estudo matemático realizado no Reino Unido.²⁷

CONCLUSÃO

O presente trabalho, utilizando relatos de casos disponíveis na literatura que associavam o viajante e a transmissibilidade, apresentou o viajante como um agente ativo perante a atual pandemia da Covid-19 e reuniu evidências bibliográficas atuais para elucidar as possíveis vias de transmissão do novo coronavírus. No entanto, pesquisas adicionais ainda serão necessárias para concluir o mecanismo exato de transmissão utilizado pelo SARS-CoV-2, elucidando toda a cadeia de transmissão e todas as vias as quais o vírus pode utilizar para a infecção. Além disso, faz-se necessário o estudo para o monitoramento mais eficiente de pacientes sintomáticos e pré-sintomáticos, apontados como agentes transmissores pelo presente trabalho. As futuras respostas poderão, então, estabelecer um melhor diagnóstico, controle e tratamento para a Covid-19.

REFERÊNCIAS

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
2. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W. Virology, Epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Virology.* 2020;12(4):v12040372. doi: <https://doi.org/10.3390/v12040372>
3. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv.* 2020:11938173.v5. doi: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v5>
4. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA.* 2020;323(8):709-10. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1097>
5. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
6. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate. 2020 [cited 2022 Jan 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19?search=coronavirus%20COVID19%20transmission&topicRef=8298&source=see_link#H3504376427
7. Wilder-Smith A, Freedman D. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 2020;27(2):taaa020. doi: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa020>
8. Wilson ME, Chen LH. Travellers give wings to novel coronavirus (2019-nCoV). *J Travel Med.* 2020;27(2):taaa015. doi: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa015>
9. Johns Hopkins University & Medicine. COVID-19 Dashboard. 2020 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
10. Chinazzi M, Davis JT, Ajelli M, Gioannini C, Litvinova M, Merler S, et al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science.* 2020;368(6489):395-400. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aba9757>
11. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1278-80. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001899>
12. Ng OT, Marimuthu K, Chia PY, Koh V, Chiew CJ, De Wang L, et al. SARS-CoV-2 Infection among Travelers Returning from Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1476-1478. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2003100>
13. Liu YC, Liao CH, Chang CF, Chou CC, Lin YR. A Locally transmitted case of SARS-CoV-2 infection in Taiwan. *N Engl J Med.* 2020;382(11):1070-2. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001573>
14. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al.; Washington State 2019-nCoV case investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-36. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
15. Pongpirul WA, Pongpirul K, Ratnarathon AC, Prasithsirikul W. Journey of a Thai Taxi Driver and Novel Coronavirus. *N Engl J Med.* 2020;382(11):1067-8. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001621>
16. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med.* 2020;382(9):872-4. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001272>
17. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020;368:m606. doi: [10.1136/bmj.m606](https://doi.org/10.1136/bmj.m606). Erratum in: *BMJ.* 2020 Feb 27;368:m792.

18. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, Matsui T, Suzuki M, Wakita T. Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship - Yokohama, Japan, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(11):312-3. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6911e2>. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 03;69(13):389.
19. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382(10):970-1. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
20. Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, Kirking HL, Christiansen D, Joshi K, et al.; Illinois COVID-19 Investigation Team. First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *Lancet.* 2020;395(10230):1137-44. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)
21. Che Mat NF, Edinur HA, Abdul Razab MK, Safuan S. A single mass gathering resulted in massive transmission of COVID-19 infections in Malaysia with further international spread. *J Travel Med.* 2020;27(3):taaa059. doi: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa059>
22. 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. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1177-9. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>
23. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-5. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>. Erratum in: *Nat Med.* 2020;26(9):1491-3.
24. Yu X, Yang R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020 Jul;14(4):474-475. doi: <https://doi.org/10.1111/irv.12743>
25. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
26. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020;26(6):367-73. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>
27. Badshah SL, Ullah A, Badshah SH, Ahmad I. Spread of Novel coronavirus by returning pilgrims from Iran to Pakistan. *J Travel Med.* 2020;27(3):taaa044. doi: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa044>