

Mario R. Romano

*Direttore del dipartimento di Oftalmologia -
Humanitas Gavazzeni - Castelli, Bergamo
Professore associato di oftalmologia -
Humanitas University, Milano*

autore

Raffaele Raimondi,
Clara Montalbano,
Alessio Montericcio,
Davide Allegrini,
Gabiella Ricciardelli

*Humanitas Gavazzeni / Castelli,
Bergamo - Humanitas University,
Milano*

Emergenza CoViD-19

Grazie a questa approfondita analisi realizzata dagli esperti dell'Humanitas, entriamo nel merito di quella che è, senza timor di smentita, la più impegnativa emergenza sanitaria della nostra storia recente. Di cosa si tratta? Da dove nasce? Cosa sappiamo di questo terribile virus e quali sono gli strumenti che abbiamo per affrontarlo? Seguiamo i nostri autori nelle pagine a seguire

BACKGROUND

I coronavirus (CoV) rappresentano un'ampia famiglia di virus, il cui nome è dovuto alle punte, simili a quelle di una corona, presenti sulla loro superficie. Questi virus sono comuni in molte specie animali (come i pipistrelli) ma, in alcuni casi, possono modificarsi e acquisire la capacità di infettare l'uomo e così diffondersi tra la popolazione. I coronavirus sono responsabili di malattie che possono essere da lievi a moderate e che includono nell'uomo anche il raffreddore comune (sierotipi 229E, OC43, NL63, HUK1). Il primo è stato il SARS-CoV-1, nel 2002, responsabile di una sindrome respiratoria grave, la SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). Nel 2012 è stata la volta del MERS-CoV responsabile della MERS (sindrome respiratoria del Medio Oriente - Middle East Respiratory Syndrome). Nel 2019 è stato identificato infine il SARS-CoV-2, diffusosi inizialmente a Wuhan, in Cina, e poi in tutto il mondo. L'11 marzo 2020 l'OMS, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, ha dichiarato la pandemia, per la seconda volta nel nostro secolo, poiché l'ultima dichiarazione di pandemia risale al 2009, quando l'influenza H1N1 (nota come influenza suina) colpì circa un miliardo di persone nei primi sei mesi, causando 600.000 morti.

SARS-COV-2

È ragionevole ipotizzare per il SARS-CoV-2 una genesi analoga a quella del SARS-CoV-1, ovvero tramite un salto di specie all'uomo attraverso ospiti intermedi. Quest'ultimo virus proveniente dai pipistrelli, ha fatto il salto di specie all'uomo tramite ospiti intermedi [1]. I pipistrelli

costituiscono in natura un importante reservoir di CoV, sono un gruppo di mammiferi estremamente diversificato e una tale varietà di tipi cellulari e recettori permette la replicazione di una grande varietà di virus: solo per quanto concerne i CoV ne sono stati identificati più di 30 [2]. Per il SARS-CoV-1 l'ospite intermedio era probabilmente rappresentato da civette e procioni presenti nei mercati locali. Si ipotizza che il mercato di Wuhan abbia costituito un ambiente assai favorevole, benché non ancora provato con certezza, al salto di specie poiché permette una stretta vicinanza e promiscuità tra animali e uomini, esponendo questi ultimi ai virus di cui gli animali sono portatori e alle loro continue mutazioni [1].

La mutazione è un evento chiave nell'innesco di una pandemia, e nel caso specifico del SARS-CoV-2 si ritiene sia avvenuta una modificazione a livello della proteina S del CoV (in particolare a livello della sequenza amminoacidica RBD), che ha reso il patogeno capace di legare efficientemente il recettore ACE2 delle cellule epiteliali respiratorie umane [1].

Le prime segnalazioni da parte della Cina all'OMS, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, di polmoniti atipiche risalgono al 31 dicembre 2019.

Merita in questo contesto di essere ricordato il dottor Li Wenliang, un oftalmologo, che per primo, con settimane di anticipo, cercò di richiamare l'attenzione delle autorità cinesi sul diffondersi di questa nuova entità nosologica, riferibile all'epoca a sette pazienti, tutti collegati al mercato di Wuhan, ricoverati nel suo ospedale per un quadro di distress respiratorio [3].

Inizialmente, essendo tutti i casi collegati al suddetto mercato, si è ritenuto che fosse possibile solo una trasmissione animale-uomo, come nel caso del MERS-CoV [4]. Successivamente, tuttavia, è stata accertata la possibilità di contagio interumano: secondo i dati dell'OMS il motore principale della trasmissione è il contatto con pazienti sintomatici, è però possibile una trasmissione anche da parte dei pazienti asintomatici.

Le attuali evidenze suggeriscono che il SARS-CoV-2, con una mortalità del 3,4%, sia meno virulento di altri CoV, che hanno una mortalità ri-

spettivamente del 35% per il MERS-CoV e del 9,6% per il SARS-CoV-1.

Più in dettaglio, secondo lo studio dell'OMS – *Report of the Who-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)*, pubblicato il 28 febbraio 2020 i pazienti che non presentano altre malattie a parte il coronavirus hanno tassi di letalità dell'1,4 per cento e quindi nettamente più bassi della media. Quelli che invece hanno condizioni sanitarie compromesse da altre malattie oltre al coronavirus hanno percentuali più alte: il 13,2% tra chi ha malattie cardiovascolari, il 9,2% tra i diabetici, l'8,4% tra chi soffre di ipertensione, l'8% tra chi soffre di malattie respiratorie croniche, il 7,6% tra chi è malato di cancro.

SARS-CoV-2 ha però una trasmissibilità maggiore dei suoi predecessori. Il suo valore R0 (basic reproduction number), un valore atto a indicare il potenziale infettivo delle patologie e in particolare il numero medio di soggetti che verranno infettati da un singolo paziente malato è riportato essere tra il 2,24 e il 3,58. Lo stesso valore è posto a 1,2-1,4 per l'influenza stagionale [1].

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Nei pazienti con SARS-CoV-2 si osserva una vasta gamma di manifestazioni cliniche che variano da malattia lieve, a moderata, grave e rapidamente progressiva e fulminante.

I sintomi di SARS-CoV-2, quindi, non sono specifici e la presentazione della malattia può variare da nessun sintomo (asintomatico) a grave polmonite e morte.

Uno studio cinese ha riscontrato che i sintomi più comuni sono febbre (98%), tosse (76%), mialgia o affaticamento (44%) e sintomi atipici come espettorato (28%), mal di testa (8%), emottisi (5%) e diarrea (3%) [5]. Circa la metà dei pazienti presentava dispnea, che insorgeva dopo circa 8 giorni (mediana). Linfocitopenia è stata osservata nel 63% dei pazienti e tutti i pazienti presentavano polmonite. Le complicanze principali osservate sono state: Sindrome da insufficienza respira-

SARS-CoV-2 fenotipi clinici



Figura 1: classificazione dei principali fenotipi clinici proposta dalla Società Italiana della medicina di emergenza-urgenza (SIMEU) [7].

IR: Insufficienza respiratoria

ARDS: Sindrome da insufficienza respiratoria acuta

	fenotipo 1	fenotipo 2	fenotipo 3	fenotipo 4	fenotipo 5
CLINICA	Febbre, possibile assenza sintomi respiratori	Febbre, IR modesta	Febbre, IR moderata-grave	Pre-ARDS	ARDS
EGA	Nella norma	SaO ₂ <90% OPPURE EGA di norma	IPOSSIA FRANCA SaO ₂ <<90%	IPOSSIA GRAVE SaO ₂ <<<90%	IPOSSIA GRAVE pO ₂ a 35-40 mmHg
IMAGING	RX di norma	RX di norma OPPURE addensamenti	RX addensamenti multipli	RX addensamenti multipli	Consigliata ECO TORACE

Figura 2: rappresentazione schematica delle principali caratteristiche clinico-diagnostiche

toria acuta (ARDS) (29%), lesioni cardiache acute (12%) e infezioni secondarie (10%); il 32% dei pazienti, inoltre, ha richiesto il ricovero in terapia intensiva.

Un altro studio, su 1.099 casi accertati e condotto dal team di NanShan Zhong, ha confermato che i sintomi più comuni erano febbre (87,9%) e tosse (67,7%). Il 25,2% dei pazienti aveva almeno una malattia di base (come ipertensione o bronco pneumopatia cronica ostruttiva), e la linfocitopenia in questo caso è stata osservata nell'82,1% dei pazienti [6]. Al momento del ricovero, inoltre, circa il 50% dei pazienti presentava un'ombra di vetro smerigliato alla TAC torace.

Possiamo schematicamente ricondurre le modalità di presentazione a cinque fenotipi di pazienti (come riportato in figura 1). Caratteristica comune ai pazienti SARS-CoV-2 positivi è la leucopenia, associata ad alcalosi respiratoria all'emogasanalisi arteriosa, con consolidamenti polmonari multipli all'RX del torace.

La TAC non è specifica in quanto può presentare aspetti variegati e soprattutto è comprovata la presenza di pazienti COVID-19 positivi con TAC negativa [8].

VIE DI CONTAGIO

Il SARS-CoV-2 è un agente patogeno altamente contagioso e viene trasmesso attraverso il contatto diretto o indiretto

di persone infette o superfici contaminate. Le secrezioni respiratorie (droplets: > 5 µm) prodotte respirando, parlando, starnutendo, tossendo possono raggiungere le mucose (occhi, naso e bocca) delle persone che si trovano nelle vicinanze e possono quindi essere inalate nei polmoni [9]. La distanza per la trasmissione di droplets non è stata stabilita in modo definitivo, ma una distanza di almeno 1 metro è stata stabilita in letteratura come area di rischio [10, 11].

La possibilità di trasmissione oro-fecale o via aerosol (≤ 5 µm) rimane controversa e sono ancora in corso studi per comprendere meglio i meccanismi di trasmissione del virus. L'OMS afferma che il virus può essere trasmesso da persone sintomatiche e asintomatiche (portatori). La letteratura riporta che tra il 30 e il 62% di contagi si verificano da individui asintomatici [12, 13]. Considerato che la principale via di trasmissione sono le mucose, ci si è chiesto già nel 2004 durante l'epidemia della SARS se, oltre alla mucosa orale e nasale, anche la mucosa congiuntivale potesse essere una via di trasmissione del virus. Le secrezioni respiratorie e i fluidi corporei possono, infatti, facilmente contaminare l'epitelio congiuntivale, e sappiamo che i virus respiratori sono anche senz'altro capaci di indurre complicanze oculari in pazienti infetti, e successivamente portare a infezioni respiratorie (Adenovirus, o Avian Influenza A) [14, 15].

Cenni di anatomia

Ci sono diverse proprietà che permettono agli occhi di essere un potenziale sito di replicazione del virus e allo stesso tempo una via di trasmissione che possa portare a un'infezione del tratto respiratorio. In particolare, il sistema naso-lacrimale costituisce un ponte anatomico tra tessuti oculari e respiratori.

Il canale naso-lacrimale comprende una serie di strutture che mettono in comunicazione la congiuntiva oculare con la mucosa nasale. Le lacrime che si accumulano nel sacco congiuntivale, vengono raccolte dai puntini lacrimali (superiore e inferiore).

Si tratta di piccoli fori, posti all'apice del margine palpebrale nella sua

porzione più nasale, che rappresentano l'imbocco dei canalicoli lacrimali superiore e inferiore che, dopo essersi uniti a costituire il dotto comune, penetrano nel sacco lacrimale (figura 3).

Il sacco lacrimale è un serbatoio adagiato sulla parete laterale del naso e comunica con la cavità nasale attraverso il dotto naso-lacrimale. Quest'ultimo consente il passaggio delle lacrime, accumulate nel sacco lacrimale, direttamente nelle cavità nasali a livello del meato nasale inferiore.

Trasmissione congiuntivale

È dunque ipotizzabile che anche nell'infezione da SARS-CoV-2 ci sia un rischio di trasmissione attraverso la via lacrimale e congiuntivale. Nonostante l'infezione da SARS-CoV-2 abbia origini recenti sono già stati effettuati degli studi, anche se su campioni piuttosto ridotti, su pazienti risultati positivi all'infezione da SARS-CoV-2 per la ricerca del nuovo coronavirus nelle lacrime e nelle secrezioni congiuntivali. In particolare, uno studio pubblicato il 19 febbraio 2020 sul Journal of Medical Virology, ha ipotizzato che il nuovo virus possa essere rilevato nelle secrezioni congiuntivali dei pazienti positivi con congiuntivite. I ricercatori sono riusciti, infatti, a isolare RNA virale a livello lacrimale e congiuntivale, mediante tecnica di reverse transcription PCR (RT-PCR), in un paziente positivo affetto da congiuntivite; nessuno dei pazienti senza congiuntivite, invece, presentava RNA virali a livello oculare [16]. In letteratura sono già stati riportati molti casi di oculisti contagiati durante visite di routine [17]. Il fatto che la mancata protezione delle

membrane mucose aumenti il rischio di trasmissione del SARS-CoV-1 suggerisce che anche l'esposizione di occhi non protetti al SARS-CoV-2 potrebbe causare un'infezione acuta respiratoria [15].

Il tratto respiratorio, dunque, non è probabilmente l'unica via di trasmissione del nuovo SARS-CoV-2 ed è per questo che tutti i medici e in particolare gli oculisti, che durante l'esame alla lampada a fessura hanno un contatto ravvicinato con il paziente, dovrebbero indossare degli occhiali di protezione nel caso di visite di casi sospetti, in quanto la saliva di pazienti contagiati potrebbe essere causa di infezione attraverso i tessuti oculari [18].

IDENTIFICAZIONE E SCREENING DI SARS-COV-2

Esistono due test principali per la ricerca del SARS-CoV-2: il tampone naso-faringeo e il test sierologico (o test anticorpale).

Il tampone naso-faringeo si basa sulla ricerca del virus nelle mucose del tratto respiratorio. Il materiale prelevato viene analizzato con RT-PCR ed è il gold standard per diagnosticare la presenza di SARS-CoV-2. Il test ha una elevata sensibilità e specificità, nonostante ci siano inevitabilmente risultati falsi positivi e falsi negativi [19, 20].

Il test sierologico si basa, invece, sul rilevamento di anticorpi. La ricerca di anticorpi specifici contro il SARS-CoV-2 nel sangue del paziente è utile per tracciare le persone che hanno avuto contatti con il virus e può essere utilizzata per scopi di screening ed epidemiologici.

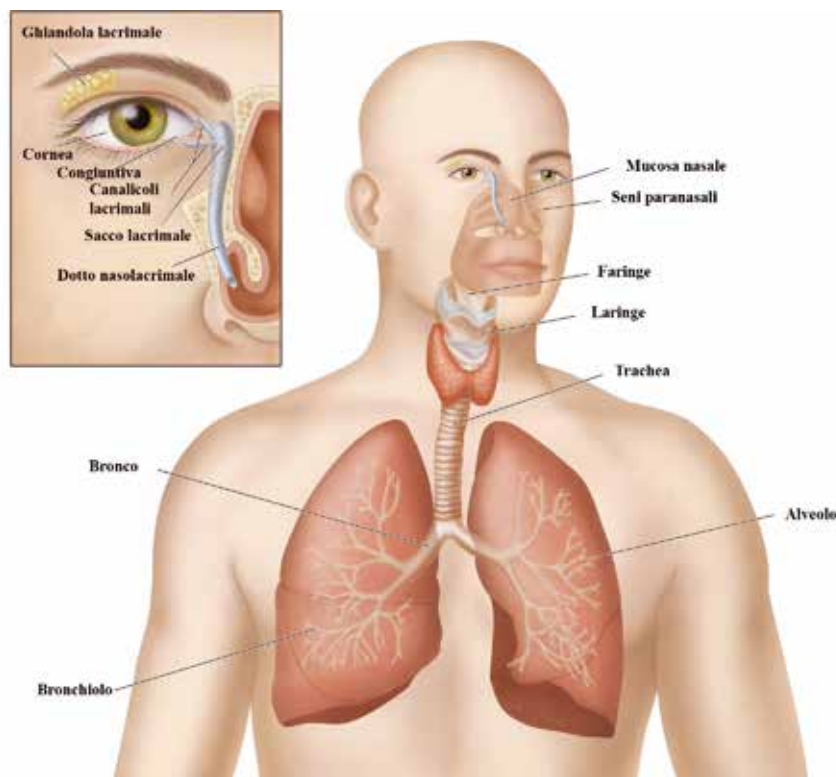


Figura 3: rappresentazione schematica dell'anatomia del canale naso-lacrimale

Il sistema
naso-lacrimale
costituisce
un ponte anatomico
tra tessuti oculari
e respiratori

La risposta al test sierologico può essere basata sul rilevamento di due diversi isotipi. Le IgM sono anticorpi a breve termine che forniscono la difesa di prima linea e di solito indicano un'infezione acuta, mentre le IgG sono anticorpi a lungo termine e spesso indicano un'infezione risolta, quindi sono importanti per l'immunità a lungo termine e la memoria immunologica [21]. Pertanto, la ricerca degli anticorpi potrebbe fornire informazioni sul decorso dell'infezione da virus. Uno studio ha riportato che 19 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi in pazienti COVID-19 confermati, il 100% risultava positivo alle IgG antivirali [22]. Secondo questi autori, i test sierologici possono essere utili anche per la diagnosi di pazienti sospetti con risultati RT-PCR negativi e per lo screening e l'identificazione di infezioni asintomatiche. Va notato, tuttavia, che attualmente non ci sono prove concrete che suggeriscano che la presenza di IgG fornisca un'adeguata immunità contro il COVID-19 [22]. Infatti, anche in presenza di una risposta sierologica dosabile, non viene accertata l'immunità, in quanto questa può essere garantita solo da anticorpi neutralizzanti [23, 24].

NON PHARMACEUTICAL INTERVENTIONS (NPI)

In virtù delle precedenti considerazioni risulta evidente che, al momento, per contenere il contagio, i migliori strumenti a disposizione sono le misure cosiddette non-farmacologiche o "non pharmaceu-

tical interventions" (NPI). Tra queste, ricoprono particolare importanza le raccomandazioni igieniche e i dispositivi di protezione individuale.

Raccomandazioni igieniche

1. Igienizzazione di ambienti e superfici

Il tempo e le condizioni di sopravvivenza di SARS-CoV-2 al di fuori degli ospiti non sono al momento accertati [25]. Sulla base dei dati relativi agli altri virus della famiglia è ragionevole pensare che riesca a sopravvivere alcuni giorni [26]. Un recente studio ha paragonato la sopravvivenza di SARS-CoV-2 con SARS-CoV-1 evidenziando come non vi siano differenze significative, l'emivita si attesterebbe quindi in poco meno di 3 ore per l'aerosol, circa 3,5 ore su rame, meno di 9 ore sul cartone, 13 ore su acciaio, 16 ore su plastica [27]. Per questo motivo, è imprescindibile effettuare un'efficace igienizzazione degli ambienti potenzialmente contaminati. Gli agenti che si sono dimostrati efficaci contro i virus della famiglia sono riassunti in tabella 1. In contesti nosocomiali, in penuria di formulazioni specifiche, lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) raccomanda, dopo lavaggio con sapone neutro, la detersione con ipoclorito di sodio al 0,1% che si è dimostrato efficace contro il SARS-CoV-1 [28]. Qualora quest'ultimo possa danneggiare la superficie, è indicato utilizzare etanolo al 70%.

2. Detersione mani

L'igiene delle mani rappresenta uno strumento fondamentale nella riduzione del contagio. L'OMS incoraggia l'uso di gel o soluzioni alcoliche [29], vi è tuttavia un'evidenza limitata che questa sia superiore al lavaggio con acqua e sapone nell'abbattimento della carica virale [30].

3. Dispositivi di protezione individuale

Non essendo ancora ben definite le modalità di trasmissione, è importante usare dispositivi di protezione individuale (DPI) che garantiscano un'ampia copertura. I DPI minimi raccomandati dall'ECDC per chi entra a contatto con un caso sospetto o confermato sono riassunti in tabella 2 [31].

a. Vie respiratorie

La protezione delle vie respiratorie può essere garantita mediante uso

Agente antimicrobico	Concentrazione (%)	Efficacia dimostrata su
Etanolo	70	HCoV-229E, MHV-2, MHV-N, CCV, TGEV
Ipoclorito di sodio	0,05-0,5	HCoV-229E SARS-CoV-1
Clorito di sodio	0,23	MHV-2, MHV-N, CCV
Iodopovidone	10	HCoV-229E
Glutaraldeide	2	HCoV-229E
Isopropanolo	50	MHV-2, MHV-N, CCV
Cloruro di benzalconio	0,05	MHV-2, MHV-N, CCV
Formaldeide	0,7	MHV-2, MHV-N, CCV

Tabella 1: disinfettanti indicati per la decontaminazione superfici in ambienti non-nosocomiali [25]

	DPI
Vie respiratorie	FFP2 FFP3
Occhi	Occhiali Visiere
Corpo	Camice a maniche lunghe resistente all'acqua
Mani	Guanti

Tabella 2: dispositivi di protezione individuali minimi raccomandati per operatori sanitari in contatto con sospetti o confermati casi SARS-CoV-2

di mascherine chirurgiche o di maschere filtranti facciali. Le mascherine chirurgiche nascono per prevenire l'esposizione del paziente alle droplets del chirurgo; hanno una scarsa efficienza di filtrazione dall'esterno verso chi le indossa, dovuta principalmente alla scarsa aderenza al volto, mentre hanno un'alta capacità di filtrazione verso l'esterno. L'ECDC ne consiglia l'uso nei pazienti sospetti per prevenire una potenziale diffusione. Le maschere "filtering face piece" (FFP) sono dispositivi di protezione individuali progettati per proteggere dalle infezioni respiratorie, aderiscono al volto permettendo l'entrata di aria soltanto attraverso il filtro [31]. L'efficienza di filtrazione e di adesione al volto ne identificano tre classi FFP1, FFP2 o N95 (USA), FFP3 o N99 (USA) [31]. Gli operatori sanitari in contatto con pazienti sospetti o confermati SARS-CoV-2 devono indossare almeno FFP2. Se si eseguono manovre che possono generare produzione di aerosol invece è necessario indossare maschere FFP3.

b. Occhi

Per prevenire l'esposizione della mucosa oculare è indicato l'uso di occhiali ben aderenti al volto, i quali possono essere riutilizzati previa disinfezione (figura 4a). In alternativa, è possibile usare visiere protettive (figura 4b).

c. Corpo

I camici a maniche lunghe non devono essere necessariamente sterili, ma devono essere resistenti all'acqua, in alternativa è possibile utilizzare grembiuli di plastica, monouso o riutilizzabili, sopra camici non resistenti all'acqua.

d. Mani

È imprescindibile l'uso di guanti e fortemente raccomandato l'uso simultaneo di guanti lunghi che coprono il polsino e guanti in nitrile. ■

BIBLIOGRAFIA

- Ashour H.M., Elkhatib W.F., Rahman M.M., Elshabrawy H.A. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathog (Basel, Switzerland)*. 2020; 9(3): 1-15. doi:10.3390/pathogens9030186
- Wong A.C.P., Li X., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Global epidemiology of bat coronaviruses. *Viruses*. 2019; 11(2): 1-17. doi:10.3390/v11020174

Gli operatori sanitari in contatto con pazienti sospetti o confermati SARS-CoV-2 devono indossare almeno FFP2. Se si eseguono manovre che possono generare produzione di aerosol invece è necessario indossare maschere FFP3

- li R.K.P., Stewart M.W., Powers S.L.D. Ophthalmologists Are More Than Eye Doctors-In Memoriam Li Wenliang. *Am J Ophthalmol*. 2020: 36-37. doi:10.1016/j.ajo.2020.02.014
- Seah I., Su X., Lingam G. Revisiting the dangers of the coronavirus in the ophthalmology practice. *Eye*. 2020. doi:10.1038/s41433-020-0790-7
- Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020:1-13. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis*. 2020. doi:10.1016/j.IJID.2020.03.004
- SIMEU. Rapporto Prima Linea Covid-19. *Soc Ital di Med d'urgenza*. 2020.
- Guo Y.-R., Cao Q.-D., Hong Z.-S., et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020; 7(1): 11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
- File T.M., Tsang K.W.T. Severe acute respiratory syndrome: Pertinent clinical characteristics and therapy. *Treat Respir Med*. 2005; 4(2): 95-106. doi:10.2165/00151829-200504020-00003
- Coia J.E., Ritchie L., Adisesh A., et al. Guidance on the use of respiratory and facial protection equipment. *J Hosp Infect*. 2013;85(3):170-182. doi:10.1016/j.jhin.2013.06.020
- Subhash S.S., Baracco G., Miller S.L., Eagan A., Radonovich L.J. Estimation of needed isolation capacity for an airborne influenza pandemic.



a

Figura 4a: occhiali protettivi



b

Figura 4b: visiera protettiva

- Heal Secur. 2016; 14(4): 258-263. doi:10.1089/hs.2016.0015
12. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A., Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*. 2020; 25(10): 1-5. doi:10.2807/1560-7917.es.2020.25.10.2000180
 13. Ferretti L., Wymant C., Kendall M., et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* (80-). 2020; 6936(March):eabb6936. doi:10.1126/science.abb6936
 14. Olofsson S., Kumlin U., Dimock K., Arnberg N. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infect Dis*. 2005; 5(3): 184-188. doi:10.1016/s1473-3099(05)01311-3
 15. Belsler J.A., Rota P.A., Tumpey T.M. Ocular Tropism of Respiratory Viruses. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2013; 77(1): 144-156. doi:10.1128/mmr.00058-12
 16. Xia J., Tong J., Liu M., Shen Y., Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020:0-3. doi:10.1002/jmv.25725
 17. Jørstad Ø.K., Moe M.C., Eriksen K., Petrovski G., Bragadóttir R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak at the Department of Ophthalmology, Oslo University Hospital, Norway. *Acta Ophthalmol*. 2020; 2019: 2019-2020. doi:10.1111/aos.14426
 18. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 19. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020; 25(3):1-8. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
 20. Lin C., Ye R., Xia Y.L. A meta-analysis to evaluate the effectiveness of real-time PCR for diagnosing novel coronavirus infections. *Genet Mol Res*. 2015; 14(4): 15634-15641. doi:10.4238/2015.December.1.15
 21. Racine R., Winslow G.M. IgM in microbial infections: Taken for granted? *Immunol Lett*. 2009; 125(2): 79-85. doi:10.1016/j.imlet.2009.06.003
 22. Long Q-X., Liu B-Z., Deng H-J., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020. doi:10.1038/s41591-020-0897-1
 23. Zhou G., Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(10): 1718-1723. doi:10.7150/ijbs.45123
 24. Center For Health Security. Serology-based tests for COVID-19. <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html>. Published 2020. Accessed April 4, 2020.
 25. European Centre for Disease Prevention and Control. Interim guidance for environmental cleaning in non-healthcare facilities exposed to SARS-CoV-2 Target audience COVID-19 Contributing ECDC experts. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/coronavirus-SARS-CoV-2-guidance-environmental-cleaning-non-healthcare-facilities.pdf>. Published 2020. Accessed April 4, 2020.
 26. Otter J.A., Donskey C., Yezli S., Douthwaite S., Goldenberg S.D., Weber D.J. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: The possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect*. 2016; 92(3): 235-250. doi:10.1016/j.jhin.2015.08.027
 27. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJM2004973
 28. Lai M.Y.Y., Cheng P.K.C., Lim W.W.L. Survival of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(7):e67-e71. doi:10.1086/433186
 29. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. *World Heal Organ*. 2017; 30(1): 64. doi:10.1086/600379
 30. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidelines for the use of non-pharmaceutical measures to delay and mitigate the impact of 2019-nCoV. 2020;(February). https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-guidelines-non-pharmaceutical-measures_0.pdf. Accessed April 4, 2020.
 31. European centre for disease prevention and control. Personal protective equipment (PPE) needs in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed novel coronavirus (2019-nCoV). 2020; (February).
 32. MacIntyre C.R., Chughtai A.A. Facemasks for the prevention of infection in healthcare and community settings. *BMJ*. 2015;350:1-12. doi:10.1136/bmj.h694