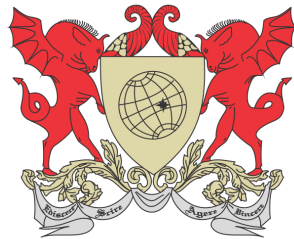


UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO



GUILHERME FERNANDES CASTRO DE OLIVEIRA

ANÁLISE DESCRITIVA E COMPARATIVA DA COVID-19

FLORESTAL
MINAS GERAIS – BRASIL
2021

GUILHERME FERNANDES CASTRO DE OLIVEIRA

ANÁLISE DESCRITIVA E COMPARATIVA DA COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências para obter o diploma.

FICHA CATALOGRÁFICA

Copie o arquivo

`ficha_catalografica_ufv.pdf`

fornecido pela UFV para a pasta do trabalho e a ficha catalográfica
será automaticamente incluída aqui.

GUILHERME FERNANDES CASTRO DE OLIVEIRA

ANÁLISE DESCRITIVA E COMPARATIVA DA COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências para obter o diploma.

APROVADA: 31 de julho de 2021.

Fernando de Souza Bastos

Agradecimentos

Aqui você deve colocar os agradecimentos. Por exemplo:

Primeiramente queria agradecer ao meu orientador Fernando de Souza Bastos por sempre estar me ajudando em qual seja o assunto ou dificuldade, a aprender cada vez mais sobre o R e sua comunidade, e pela consideração que tem comigo e todos os seus alunos.

Agradeço aos meus amigos que sempre me deixam pra cima nos momentos mais difíceis e que nunca abandonam quando preciso deles.

Agradeço também a Júlia Letícia Gonçalves Martins na ajuda na escrita desse exemplo de TCC, e todo o apoio nos projetos da minha vida.

Agradeço a todos que fizeram parte da minha vida e me ensinaram algo, sendo assim ajudaram nesse trabalho indiretamente.

E agradeço a você que utilizará esse modelo pela consideração.

Resumo

OLIVEIRA, Guilherme Fernandes Castro de, Universidade Federal de Viçosa, julho de 2021. **Análise Descritiva e Comparativa da Covid-19**. Orientador: Fernando de Souza Bastos. Coorientador: .

Aqui você deve colocar o seu resumo. Por exemplo:

Até os dias atuais, o curso de Licenciatura em Matemática da UFV - Campus Florestal possui um protótipo para escrita do Trabalho de Conclusão do Curso criado na linguagem LaTeX, elaborado pelo professor Luis Alberto D'Afonseca, disponível no site da graduação. Embasado nesse modelo já existente, este novo modelo foi criado com o pacote Bookdown para que pudesse ser escrito não somente em LaTeX, mas também nas linguagens citadas acima, com o diferencial mais importante o R e seus pacotes.

É válido ressaltar que este padrão pode ser utilizado não somente pelo curso de Licenciatura em Matemática - Campus Florestal, mas sim por todos os cursos dos campus da Universidade Federal de Viçosa.

Espero que todos utilizem, consigam fazer o seu TCC e enfim recebam o tão desejado diploma.

Abstract

OLIVEIRA, Guilherme Fernandes Castro de, Universidade Federal de Viçosa, July, 2021. **Thesis Title**. Adviser: Fernando de Souza Bastos. Co-adviser: .

Aqui você deve colocar o seu resumo em inglês. Por exemplo:

Until today, the Mathematics Degree course at UFV - Campus Florestal has a prototype for writing the Course Conclusion Paper created in LaTeX language, elaborated by professor Luis Alberto D'Afonseca, available on the graduation website. Based on this existing model, this new model was created with the Bookdown package so that it could be written only in LaTeX, but also in the languages mentioned above, with the differential most importantly R and its packages.

It is worth noting that this standard can be used not only by the course in Mathematics - Campus Florestal, but for all courses campus of the Federal University of Viçosa.

I hope you all use it, get your TCC and finally receive the so desired University Degree.

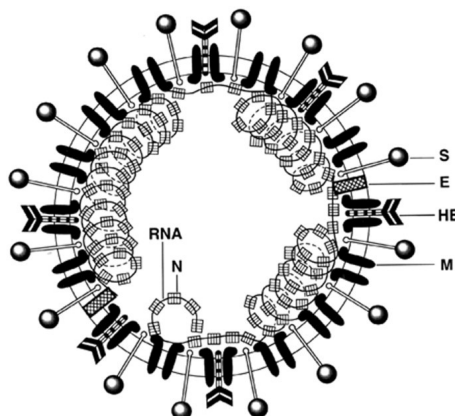
Sumário

1	Introdução	1
1.1	SARS-CoV e MERS-CoV	3
1.2	SARS-CoV-2	4
1.3	Análise de Dados	5
1.3.1	Banco de Dados	6
1.3.2	Análises Realizadas no Brasil	6
1.4	Objetivos	6
2	Introdução	7
	Referências Bibliográficas	9
A	Primeiro Apêndice	12
B	Segundo Apêndice	13

Introdução

De acordo com Mahase (2020), na década de 60, o virologista britânico David Tyrrell realizava pesquisas sobre a gripe comum que tinha como objeto de estudo lavagens nasais de voluntários. A equipe de Tyrrell também estudava outros diferentes vírus, entre eles havia o vírus da hepatite, vírus da bronquite infecciosa, vírus da gastroenterite transmitidos por suínos, entre outros. Certo dia, juntamente com a equipe que liderava, Tyrrell recebeu uma amostra de um paciente doente de um internato de Surray, sul de Londres. Essa amostra foi testada em mais de 20 experimentos à procura de alguma doença já conhecida como, influenza A, B ou C, pars-influenza 1, 2, 3 ou 4 ou o vírus sincicial respiratório, mas nenhum foi encontrado. Eles descobriram um novo patógeno, que provocava os sintomas de uma gripe comum, entretanto fracassaram em cultivá-lo em cultura celular de rotina para o prosseguimento dos estudos.

De acordo com uma reportagem da BBC (2020), os estudos obtiveram importantes avanços após a virologista escocesa June Almeida, convidada a trabalhar na escola de medicina do hospital St. Thomas, se juntar à se juntar à equipe de Tyrrel. Tal convite motivado pelo reconhecimento de seu trabalho que permitia visualizar melhor determinados vírus por meio do uso de anticorpos. Utilizando sua metodologia de visualização, June foi a primeira a conseguir visualizar a amostra do patógeno em estudo pela equipe de Tyrrel. Ela observou que havia semelhança com daquela com outras amostras já estudadas por ela ao longo de sua carreira. Posteriormente, June, juntamente com Tyrrel e Anthony Peter Waterson, diretor do hospital, confirmaram que o patógeno era um vírus e o denominaram de B814. Ao perceberem que se tratava de um novo gênero de vírus e que o mesmo possuía uma estrutura morfológica com a aparência semelhante a de uma coroa, denominaram o mesmo de Coronavírus. Observem a 2.1.

Figura 1.1: Modelo de virião de Coronavírus.**Fonte:** Holmes (1999)

Na mesma época, dos estudos de Tyrrel, outros pesquisadores estudando doenças respiratórias similares, entre eles Dorothy Hamre e John J. Procknow, analisaram amostras obtidas de estudantes de medicina com resfriado e relataram um tipo semelhante de vírus que denominaram de 229E (Hamre e Procknow, 1966). Outro pesquisador, o doutor Kenneth McIntosh estava pesquisando sobre assuntos similares e conseguiu isolar agentes sensíveis ao éter de outra amostra do sistema respiratório humano, e por serem cultivados em cultura de órgãos foram denominados de “OC” (McIntosh et al., 1967). Após alguns anos, estudos realizados por McIntosh, com técnicas sorológicas avançadas, resultaram em novas informações sobre os surtos de coronavírus, por exemplo, ocorrem mais em estações chuvosas, inverno e primavera do que no verão (McIntosh et al., 1970). Entre os diferentes vírus da família corona os que mais extensivamente foram estudados são o 229E e o OC43.

Após vários estudos epidemiológicos, de diferentes autores, citados no artigo Jahangir et al. (2020), os vírus da família Corona foram descobertos associados a outras doenças já conhecidas pelos médicos, a maioria delas doenças respiratórias como bronquite crônica, asma em adultos e idosos, a mais predominante foi a pneumonia, em crianças e jovens adultos. O coronavírus não infectam apenas humanos, mas também animais, com a velocidade e a quantidade que esses casos apareciam em diversas espécies, camundongos, ratos, gatos, cães, perus, galinhas, porcos e coelhos os estudos não se limitaram apenas as doenças do sistema respiratório, mas também, a encefalite, hepatite e a gastroenterite. Com base em estudos tanto genéticos e antigênicos, foi possível categorizar os coronavírus tanto humanos quanto animais em 3 grandes divisões, observadas na tabela 2.1, retirada do artigo Jahangir et al. (2020).

Tabela 1.1: Tabela categorizando os coronavírus.

Categoria	Coronavírus
Grupo I (α -CoVs)	229E e outros vírus semelhantes.
Grupo II (β -CoVs)	OC43
Grupo III (γ -CoVs)	Vírus da bronquite infecciosa aviária e outros vírus aviários relacionados.

Fonte: Jahangir et al. (2020)

1.1 SARS-CoV e MERS-CoV

Após algumas décadas de estudos e descobertas, principalmente, sobre os primeiros coronavírus e alguns sintomas mais simples causados por esse vírus, houveram dois surtos que causaram maiores problemas no mundo, ambos causados por variações já conhecidas de coronavírus, o surto de SARS-CoV e o de MERS-CoV.

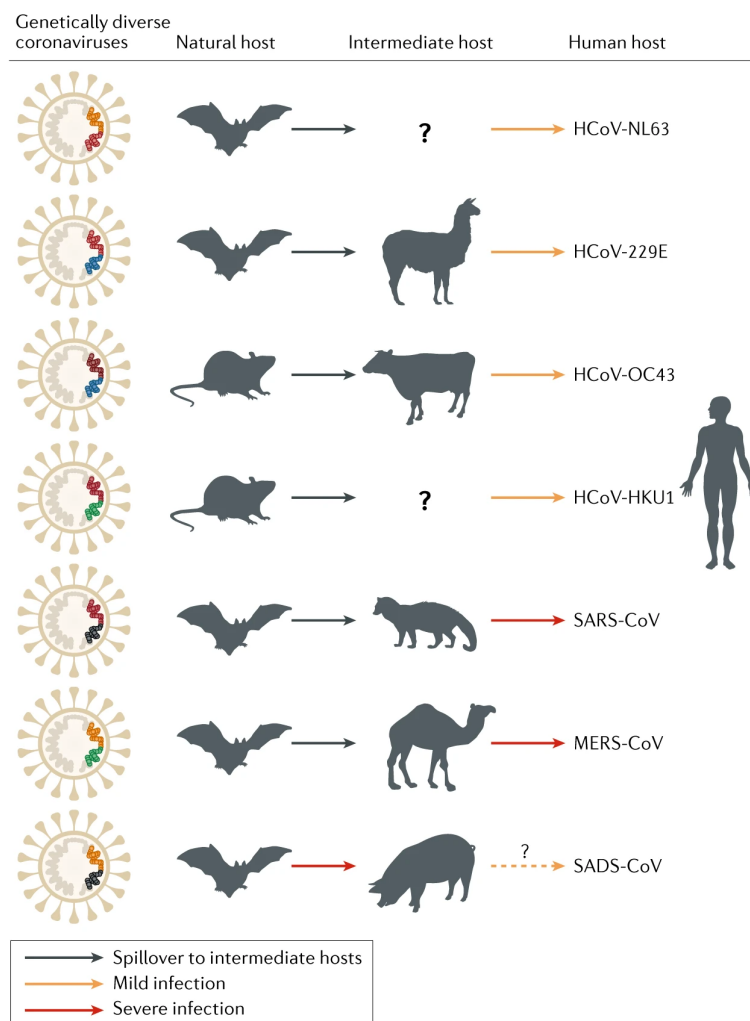
Segundo Al-Tawfiq et al. (2014), em 27 de novembro de 2002 em Guangdong na China, foi emitido um relatório não oficial indicando um surto de uma doença respiratória, posteriormente, descoberto como um novo tipo de coronavírus. As pessoas que foram infectadas por esse novo coronavírus tinham uma síndrome respiratória aguda grave, febre e ainda poderiam apresentar pneumonia, tosse e dispneia. Devido aos sintomas, esse coronavírus foi denominado de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV). A principal forma de transmissão desse vírus foi de humano para humano através de gotículas do espirro e da tosse, do contato pessoal, ou tocando em superfícies contaminadas. Esse surto se espalhou também para outros países do Sudeste Asiático, da América do Norte, Europa e África do Sul. De acordo com (Guarner, 2020) o último caso de SARS-CoV foi em setembro de 2003, após ter mais de 8.000 pessoas infectadas e causar 774 mortes o surto durou aproximadamente 1 ano.

Cerca de 9 anos após o surto da SARS-CoV, em junho de 2012, o autor ? apresenta um novo tipo de coronavírus isolado de um paciente do sexo masculino. O paciente morreu de pneumonia aguda e insuficiência renal na Arábia Saudita. Por apresentar sintomas de síndrome respiratória aguda e os primeiros casos serem no Oriente Médio, este coronavírus foi denominado de síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). A transmissão era da mesma forma que o SARS-CoV, todavia quem teve o contágio do vírus fora do Oriente Médio havia histórico de alguma viagem para lá. Comparando o SARS-CoV e o MERS-CoV, de acordo com Guarner (2020), o MERS-CoV ainda está circulando, porém, um infectado com esse vírus transmite, em geral, para apenas uma pessoa em média, diferente do SARS-CoV que transmitia, em média para 4 pessoas.

De acordo com Cui et al. (2019) os dois vírus se originaram em morcegos, que contaminaram animais que possuíam contatos com humanos. No caso do SARS-CoV

eram civetas e o do MERS-CoV eram camelos, um dos meios de transportes mais utilizados no oriente médio. Podemos observar na figura 1.2, retirada do mesmo artigo, não só a origem do SARS-CoV e do MERS-CoV, como também de outros coronavírus, e o nível da infecção.

Figura 1.2: Imagem mostrando a origem dos vírus e o modo de transmissão.



Fonte: Cui et al. (2019)

1.2 SARS-CoV-2

Segundo o autor Rezende (1998) a palavra endemia significa a ocorrência de um grande número de casos, uma doença, em um curto período de tempo. O significado da palavra pandemia tem origem grega dos prefixos neutro *pan* (*todo, tudo*) e *demos* (*povo, população*). Uma definição moderna é que uma pandemia é uma epidemia em grande escala que atinge um grande espaço territorial, como por exemplo diversos países ou o mundo. Mundialmente já houveram algumas pandemias como gripe espanhola, gripe suína, HIV e a que estamos enfrentando agora, do vírus SARS-CoV-2 denominado por COVID-19, que poderá se tornar a maior da história.

De acordo com Guarner (2020) na data de 30 de dezembro de 2019, em Wuhan, China, houve um relato à Organização Mundial de Saúde (OMS) pelo governo Chinês de um grupo de pacientes com pneumonia de origem desconhecida. Em 7 de janeiro de 2020 foi isolado um novo coronavírus destes pacientes, denominado inicialmente de novo coronavírus 2019 (2019-nCoV), posteriormente tendo o nome oficializado pela OMS como COVID-19 (SARS-CoV-2.) em 11 de fevereiro de 2020. Os sintomas deste vírus, assim como o SARS-CoV, são parecidos com a de uma gripe comum: febre, tosse seca, falta de ar e em casos mais graves, pneumonia. O autor do artigo qin (2020) cita que a transmissão do COVID-19 ainda não é totalmente clara, mas já há a confirmação que é, especialmente, através de gotículas respiratórias e contato direto. Orientações da OMS (2020) para prevenção da COVID-19 retirada do seu site:

- Manter distância mínima de 1 metro de outras pessoas.
- Utilizar máscara.
- Limpar as mãos antes de colocar e retirar a máscara.
- Conferir se a máscara cobre o nariz, a boca e o queixo.
- Limpar regularmente, e com atenção, as mãos com um produto à base de álcool ou lavá-las com água e sabão.
- Evitar tocar os olhos, nariz e boca.
- Limpar e desinfetar as superfícies com frequência, especialmente aquelas que são tocadas de forma regular.
- Evitar ambientes fechados ou cheios.
- Evitar sair de casa.

Se você apresentar alguns dos sintomas é recomendável se isolar, e em casos de presença de febre, tosse e dificuldade de respirar, é indicado procurar atendimento médico imediatamente. Primeiramente ligue por telefone se puder e siga as instruções da autoridade de saúde local.

1.3 Análise de Dados

A pandemia do vírus SARS-CoV-2 afetou o mundo em diversas áreas, como saúde pública, economia, etc. O foco mundial está direcionado em conter a pandemia e descobrir uma vacina eficiente, para podermos mensurar os danos causados, e que ainda vão causar, e tentar reduzi-los, precisamos construir um modelo estatística que descreva os dados que já possuímos.

Já existem diversos artigos mostrando modelos já criados tentando descrever os dados, mas de acordo com o artigo (Roda et al., 2020), no começo da pandemia havia uma dificuldade em encontrar um modelo que se adequava de forma correta com a pandemia pois existiam o número muito baixo de dados e de variáveis para serem trabalhadas. Os autores do mesmo artigo conseguiram mostrar que um modelo SIR tem um desempenho melhor que um modelo SEIR para representar o número de casos confirmados, e que um modelo mais complexo podem não ser mais confiáveis comparado com uso de modelos mais simples.

Uma das melhores formas de podermos visualizar os dados para serem analisados é através de gráficos, nesse contexto existem os dashboards, que são uma forma de apresentar esses gráficos para a população. Um dos mais completos hoje é da universidade Jhons Hopkin (jho, 2020a), o dashboard que pode ser acessado em (jho, 2020b) podemos observar um mapa global que mostra os países com os maiores números de casos confirmados do vírus, também os com maiores números de mortes, gráficos com o número de casos diários e diversos outros. Na data de 05 de Novembro de 2020, segundo esse dashboard são 48.541.340 de casos confirmados no mundo e 1.230.600 mortos, no Brasil são 5.590.025 casos confirmados e 161.106 mortos.

1.3.1 Banco de Dados

Para conseguirmos estudar os dados primeiramente precisamos de um local onde encontramos estes dados armazenados, no caso um banco de dados. Primeiramente devemos coletar estes dados, cada país possui seus próprios meios e responsáveis, no caso do Brasil esse trabalho é feito pelas 27 secretarias de saúde estaduais do Brasil. Um dos sites que nos fornece um banco de dados da COVID 19 é o Brasil.io (bra, 2020), este mantido através do trabalho de forma voluntária de dezenas de pessoas que diariamente compilam os boletins epidemiológicos das secretarias de forma manual, no site (col, 2020) encontra-se os voluntários.

1.3.2 Análises Realizadas no Brasil

Muitas universidades, instituições governamentais e privadas estão analisando os dados para conseguir respostas sobre os danos feitos por essa pandemia. Segundo o artigo [4]

1.4 Objetivos

Nesse contexto de análise de dados o nosso interesse é mensurar os impactos da pandemia, na área da saúde, economia, quais foram as pessoas que mais foram afetadas. Tentaremos também utilizar modelos estatísticos para conseguir fazer uma inferência e prever o número de pessoas que ainda serão infectadas, número de mortes, economia e saúde pública.

Introdução

Na década de 60 o virologista britânico David Tyrrell realizava pesquisas sobre a gripe comum que tinha como objeto de estudo lavagens nasais de voluntários, este estudo gerou um artigo (Tyrrell e Bynoe, 1965). A equipe de Tyrrell também estudava diferentes vírus humanos e animais, entre eles havia um vírus da hepatite de camundongo, vírus da bronquite infecciosa, vírus da gastroenterite transmitidos por suíno, como outros.

Certo dia juntamente com a equipe que liderava, Tyrrell recebeu uma amostra de um paciente doente de um internato de Surray, sul de Londres. Essa amostra foi testada em mais de 20 experimentos à procura de revelar uma doença já conhecida como, influenza A, B ou C, pars-influenza 1, 2, 3 ou 4, vírus sincicial respiratório, mas nenhum foi encontrado. Assim sendo, eles descobriram um novo patógeno, que provocava os sintomas de uma gripe comum, entretanto fracassaram em cultivá-lo em cultura celular de rotina para o prosseguimento dos estudos. No entanto, de acordo com uma reportagem da BBC(BBC, 2020), os estudos obtiveram importantes avanços após a virologista escocesa June Almeida, se juntar à equipe de Tyrrell para fazer parte da unidade de pesquisa do resfriado comum, após ser convidada a trabalhar na escola de medicina do hospital St. Thomas. Convite esse motivado após o mundo da medicina reconhecer seu trabalho que permitia visualizar melhor os vírus por meio do uso de anticorpos. Utilizando sua metodologia de visualização, June foi a primeira a conseguir visualizar esta amostra do patógeno, na qual observou que parecia com outras já vistas anteriormente ao longo de sua carreira. June juntamente com Tyrrell e Anthony Peter Waterson, diretor do hospital, denominaram esse patógeno, posteriormente confirmado como vírus, de B814. Dessa forma foi encontrado um novo gênero de vírus denominado corona, onde este nome denotava a aparência semelhante a uma coroa da superfície na estrutura morfológica dos vírus, sendo possível observar na imagem 2.1.

Na mesma época existiam outros pesquisadores estudando doenças respiratórias similares, entre eles Dorothy Hamre e John J Procknow, que analisaram amostras

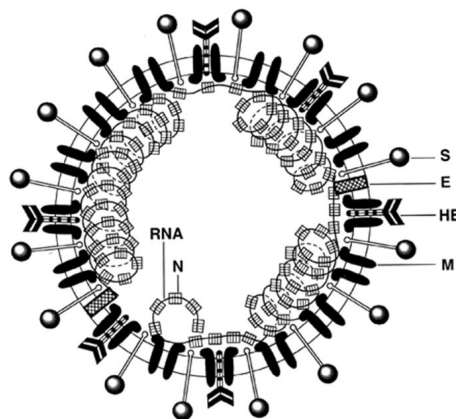


Figura 2.1: Imagem retirada do artigo [holmes1999coronaviruses]

obtidas de estudantes de medicina com resfriado e relataram um tipo semelhante de vírus que denominaram de 229E (Hamre e Procknow, 1966). Outro pesquisador, o doutor Kenneth McIntosh estava pesquisando sobre assuntos similares e conseguiu isolar agentes sensíveis ao éter de outra amostra do sistema respiratório humano, e por serem cultivados em cultura de órgãos foram denominados de “OC” (McIntosh et al., 1967). Outros estudos feitos por McIntosh com técnicas sorológicas avançadas foi obtido como resultado novas informações sobre os surtos dos coronavírus, por exemplo, ocorrem mais em estações chuvosas, inverno e primavera do que no verão (McIntosh et al., 1970). Entre os diferentes vírus da família corona os que mais extensivamente estudadas foram o 229E e o OC43.

Após varios estudos epidemiológicos de diferentes autores, citados no artigo (Jahangir et al., 2020), os coronavírus foram descobertos associados a outras doenças já conhecidas pelos médicos, a maioria delas doenças respiratórias como bronquite crônica, asma em adultos e idosos sendo a mais predominante pneumonia em crianças e jovens adultos. Como já dito antes os coronavírus não infectavam apenas humanos mas também animais, com a velocidade e a quantidade que esses casos apareciam em diversas espécies, camundongos, ratos, gatos, cães, perus, galinhas, porcos e coelhos os estudos não se limitaram apenas o sistema respiratório, mas também, a encefalite, hepatite e gastroenterite. Com base em estudos tanto genéticos e antigênicos, foi possível categorizar os coronavírus tanto humanos quanto animais em 3 grandes divisões, podendo ser observada na tabela (?), retirada do artigo (Jahangir et al., 2020).

Categoria	Coronavírus
Grupo I (α -CoVs)	229E e outros vírus semelhantes.
Grupo II (β -CoVs)	OC43
Grupo III (γ -CoVs)	Vírus da bronquite infecciosa aviária e outros vírus aviários relacionados.

Tabela 2.1: Tabela retirada e traduzida do artigo [jahangir2020coronavirus]

Referências Bibliográficas

- Brasil.io. <https://brasil.io/home/>, 2020. Acessado: 2020-11-05.
- Voluntários brasil.io. <https://brasil.io/covid19/voluntarios/>, 2020. Acessado: 2020-11-05.
- Johns hopkins university. <https://www.jhu.edu/>, 2020a. Acessado: 2020-11-05.
- Johns hopkins university - coronavirus resource center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, 2020b. Acessado: 2020-11-05.
- A possibilidade de transmissão covid-19 do olho ao nariz, 2020.
- J. A. Al-Tawfiq, A. Zumla, e Z. A. Memish. Travel implications of emerging coronaviruses: Sars and mers-cov. *Travel medicine and infectious disease*, 12(5):422–428, 2014.
- J. Allaire, Y. Xie, J. McPherson, J. Luraschi, K. Ushey, A. Atkins, H. Wickham, J. Cheng, W. Chang, e R. Iannone. *rmarkdown: Dynamic Documents for R*, 2020. URL <https://CRAN.R-project.org/package=rmarkdown>. R package version 2.3.
- BBC. A cientista que descobriu o primeiro coronavírus humano - após ter abandonado escola aos 16 anos. <https://www.bbc.com/portuguese/geral-52303032>, 2020. Acessado: 2020-10-13.
- J. Cui, F. Li, e Z.-L. Shi. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3):181–192, 2019.
- J. Guarner. Three emerging coronaviruses in two decades: the story of sars, mers, and now covid-19, 2020.
- D. Hamre e J. J. Procknow. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 121(1):190–193, 1966.
- K. V. Holmes. Coronaviruses (coronaviridae). *Encyclopedia of virology*, page 291, 1999.

- M. A. Jahangir, A. Muheem, e M. F. Rizvi. Coronavirus (covid-19): history, current knowledge and pipeline medications. *International Journal of Pharmaceutics & Pharmacology*, 4(1), 2020.
- D. M. Knipe e P. M. Howley. *Fields virology*. 2020.
- M. Lai e K. Holmes. Coronaviridae: the viruses and their replication in: Knipe dm, howley pm, griffin de, lamb ra, martin ma, roizman b, straus se, editors. *fields virology*, 2001.
- E. Mahase. Covid-19: First coronavirus was described in the bmj in 1965. *BMJ*, 369, 2020. doi: 10.1136/bmj.m1547. URL <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1547>.
- K. McIntosh, J. H. Dees, W. B. Becker, A. Z. Kapikian, e R. M. Chanock. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 57(4):933, 1967.
- K. McIntosh, A. Z. Kapikian, H. C. Turner, J. W. Hartley, R. H. Parrott, e R. M. Chanock. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children. *American journal of epidemiology*, 91(6):585–592, 1970.
- OMS. Coronavirus disease (covid-19) advice for the public. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>, 2020. Acessado: 2020-10-22.
- R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020. URL <https://www.R-project.org/>.
- J. Rezende. Epidemia, endemia, pandemia, epidemiologia. *Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology*, 27(1), 1998.
- W. C. Roda, M. B. Varughese, D. Han, e M. Y. Li. Why is it difficult to accurately predict the covid-19 epidemic? *Infectious Disease Modelling*, 2020.
- Z. Song, Y. Xu, L. Bao, L. Zhang, P. Yu, Y. Qu, H. Zhu, W. Zhao, Y. Han, e C. Qin. From sars to mers, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*, 11(1):59, 2019.
- D. Tyrrell e M. Bynoe. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *British medical journal*, 1(5448):1467, 1965.
- D. Tyrrell, M. Bynoe, et al. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*, pages 76–7, 1966.
- Y. Xie. knitr: A comprehensive tool for reproducible research in R. In V. Stodden, F. Leisch, e R. D. Peng, editors, *Implementing Reproducible Computational Rese-*

- arch*. Chapman and Hall/CRC, 2014. URL <http://www.crcpress.com/product/isbn/9781466561595>. ISBN 978-1466561595.
- Y. Xie. *Dynamic Documents with R and knitr*. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, Florida, 2nd edition, 2015a. URL <https://yihui.org/knitr/>. ISBN 978-1498716963.
- Y. Xie. *Dynamic Documents with R and knitr*. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, Florida, 2nd edition, 2015b. URL <http://yihui.org/knitr/>. ISBN 978-1498716963.
- Y. Xie. *bookdown: Authoring Books and Technical Documents with R Markdown*. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, Florida, 2016. URL <https://github.com/rstudio/bookdown>. ISBN 978-1138700109.
- Y. Xie. *bookdown: Authoring Books and Technical Documents with R Markdown*, 2020a. URL <https://CRAN.R-project.org/package=bookdown>. R package version 0.20.
- Y. Xie. *knitr: A General-Purpose Package for Dynamic Report Generation in R*, 2020b. URL <https://CRAN.R-project.org/package=knitr>. R package version 1.29.
- Y. Xie, J. Allaire, e G. Golemund. *R Markdown: The Definitive Guide*. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, Florida, 2018. URL <https://bookdown.org/yihui/r-markdown>. ISBN 9781138359338.

A

Primeiro Apêndice

Este é so um exemplo de Apêndice.

Segundo Apêndice

Este é so mais um exemplo de Apêndice.