



COVID-19:

Aspectos históricos e
epidemiológicos na economia mundial
e as vacinas administradas no Brasil

Andréia Michelle Alves Cunha de Alcântara
Ivan de Alcântara Barbosa Barros
Ivan Barbosa Barros
Luiz Paulo de Souza Prazeres
Maria de Mascena Diniz Maia
Paulo Roberto Eleutério de Souza

Atena
Editora

Ano 2021

COVID-19:

**Aspectos históricos e
epidemiológicos na economia mundial
e as vacinas administradas no Brasil**

**Andréia Michelle Alves Cunha de Alcântara
Ivan de Alcântara Barbosa Barros
Ivan Barbosa Barros
Luiz Paulo de Souza Prazeres
Maria de Mascena Diniz Maia
Paulo Roberto Eleutério de Souza**

Atena
Editora
Ano 2021

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes editoriais

Natalia Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo do texto e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant'Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

COVID-19: aspectos históricos e epidemiológicos na economia mundial e as vacinas administradas no Brasil

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Flávia Roberta Barão
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Autores: Andréia Michelle Alves Cunha de Alcântara
Ivan de Alcântara Barbosa Barros
Ivan Barbosa Barros
Luiz Paulo de Souza Prazeres
Maria de Mascena Diniz Maia
Paulo Roberto Eleutério de Souza

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C873 COVID-19: aspectos históricos e epidemiológicos na economia mundial e as vacinas administradas no Brasil / Andréia Michelle Alves Cunha de Alcântara, Ivan de Alcântara Barbosa Barros, Ivan Barbosa Barros, et al. - PR: Atena, 2021.

Outros autores
Luiz Paulo de Souza Prazeres
Maria de Mascena Diniz Maia
Paulo Roberto Eleutério de Souza

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5983-337-5
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.375210508>

1. Coronavírus Letais. 2. COVID-19. 3. SARS-CoV-2. 4. Vacinas. 5. Economia. I. Alcântara, Andréia Michelle Alves Cunha de. II. Barros, Ivan de Alcântara Barbosa. III. Barros, Ivan Barbosa. IV. Título.

CDD 614.5

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

“Esforça-te, e tem bom ânimo; não temas, nem te espantes, porque o Senhor teu Deus é contigo por onde quer que andares.”

Bíblia Sagrada, Josué 1:9.

PREFÁCIO

É com sentimento de dever cumprido que apresento o livro “COVID-19: Aspectos Históricos e Epidemiológicos na Economia Mundial e as Vacinas Administradas no Brasil “. A obra aborda os conteúdos necessários para o bom entendimento sobre o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Severa² (SARS-CoV-2), responsável pela pandemia da doença do Coronavírus-19 (COVID-19).

O chamado para o desenvolvimento do livro surgiu a partir da carência de informações precisas, sobretudo em língua portuguesa, referentes ao vírus e a doença. Com linguagem altamente didática, o livro aborda: dados históricos dos Coronavírus Humanos, em especial dos Coronavírus com potencial de letalidade; a rápida disseminação do SARS-CoV-2 no mundo e no Brasil; a morfologia e ciclo viral; o desenvolvimento de medicações para o tratamento da COVID-19; a implementação de medidas protetivas, como isolamento e distanciamento social; o desenvolvimento de vacinas em uma velocidade sem precedentes e, por fim, o impacto da COVID-19 na economia mundial.

As informações aqui apresentadas, abarcam conteúdos com potencial de contribuição para: o profissional de saúde, com informações pertinentes para a tomada de decisão médica; a comunidade acadêmica, com dados precisos que agregam valor à pesquisa científica; a população, com uma linguagem simples e ilustrativa sobre o vírus e a doença. Dessa maneira, o livro “COVID-19: Aspectos Históricos e Epidemiológicos na Economia Mundial e as Vacinas Administradas no Brasil” surge como uma potente ferramenta de conhecimento para o enfrentamento à pandemia da COVID-19.

Andréia Michelle A. C. de Alcântara
Recife, 22 de Junho de 2021.

SUMÁRIO

RESUMO	1
ABSTRACT	2
RESUMEN	3
SIGLAS E ABREVIATURAS	4
INTRODUÇÃO	6
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
Os Coronavírus.....	8
Coronavírus Humanos Letais (HCoVs-Letais)	8
Aspectos Históricos e Epidemiológicos da COVID-19.....	9
COVID-19 no Brasil.....	10
Genoma do SARS-CoV-2.....	12
Ciclo viral do SARS-CoV-2	14
Patogenia.....	16
Transmissão.....	16
Aspectos clínicos da COVID-19	17
Diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2	18
Tratamento.....	19
Terapias alternativas em estudo	21
Vacinas.....	21
Plataformas vacinais e vacinas no Brasil.....	22
ChAdOx1	25
Distribuição de vacinas	27
Medidas protetivas versus impacto na economia	27
OBJETIVOS	29
Objetivo geral	29
Objetivos específicos	29

CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31
ANEXO	41
ANEXO A- Termo de ciência e consentimento para o tratamento com cloroquina e hidroxicloroquina.....	41
SOBRE OS AUTORES	43

RESUMO

A doença do Coronavírus-2019 (COVID-19), zoonose decorrente da infecção pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Severa-2 (SARS-CoV-2), continua cessando vidas. Apesar dos inúmeros estudos realizados em todo o mundo, as informações referentes ao vírus e à doença são inconclusivas, não havendo, até o momento, medicação curativa nem vacina disponibilizada universalmente. Diante do exposto, o objetivo da presente pesquisa foi desenvolver uma revisão de literatura, contemplando os aspectos históricos e epidemiológicos da doença, o ciclo e patogenia do SARS-CoV-2, o desenvolvimento de vacinas, as medidas protetivas adotadas e o impacto da COVID-19 na economia mundial. A revisão fundamentou-se em artigos científicos e nas plataformas governamentais *National Center for Biotechnology, National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, World and Health Organization* e Brasil, entre 2003 e 2021. A pesquisa revelou que os Coronavírus representam uma séria ameaça à saúde global, conforme evidenciado anteriormente pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Severa, pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio e, atualmente, pelo SARS-CoV-2. A COVID-19 emergiu em dezembro de 2019, na China e, desde então, vem ocorrendo um aumento expressivo do número de casos, fazendo com que a Organização Mundial de Saúde a declarasse uma pandemia, cujos efeitos vêm colapsando o sistema de saúde e desencadeando um impacto negativo na economia. Por ser o SARS-CoV-2 um vírus novo, ao qual a maioria das pessoas não adquiriu imunidade, acredita-se que toda a população humana está susceptível à infecção e à COVID-19. Em conclusão, a capacidade do sistema de saúde, a cooperação da população e a intervenção governamental, são essenciais, até que haja maior conhecimento sobre o vírus e ampliação da cobertura de vacinação, fatores determinantes para o enfrentamento à pandemia e consequente recuperação da economia mundial.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavírus Letais. COVID-19. SARS-CoV-2. Vacinas. Economia.

ABSTRACT

Coronavirus-2019 disease (COVID-19), zoonosis resulting from infection with the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), continues to end lives. Despite the numerous studies carried out around the world, information regarding the virus and the disease is inconclusive, with no curative medication or vaccine available universally so far. Given the above, the aim of this research was to develop a literature review, covering the historical and epidemiological aspects of the disease, the cycle and pathogenesis of SARS-CoV-2, the development of vaccines, the protective measures adopted and the impact of COVID -19 in the world economy. The review was based on scientific articles and on government platforms National Center for Biotechnology, National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, World and Health Organization and Brazil, between 2003 and 2021. The research revealed that Coronaviruses represent a serious threat to global health, as previously evidenced by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, and currently SARS-CoV-2. COVID-19 emerged in December 2019 in China and, since then, there has been a significant increase in the number of cases, causing the World Health Organization to declare it as a pandemic, whose effects have been collapsing the health system and triggering a negative impact on the economy. Since SARS-CoV-2 is a new virus, to which most people have not acquired immunity, it is believed that the entire human population is susceptible to infection and COVID-19. In conclusion, the capacity of the health system, the cooperation of the population and government intervention are essential, until there is greater knowledge about the virus and expansion of vaccination coverage, determining factors for fighting the pandemic, and the consequent recovery of the world economy.

KEYWORDS: Lethal Coronaviruses. COVID-19. SARS-CoV-2. Vaccines. Economy.

RESUMEN

La enfermedad por Coronavirus-2019 (COVID-19), una zoonosis resultante de la infección por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo-2 (SARS-CoV-2), sigue cobrándose vidas. A pesar de los numerosos estudios realizados en todo el mundo, la información sobre el virus y la enfermedad no es concluyente, y hasta la fecha no se dispone de ningún medicamento curativo ni de ninguna vacuna. Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación fue desarrollar una revisión bibliográfica que abarcara los aspectos históricos y epidemiológicos de la enfermedad, el ciclo y la patogénesis del SARS-CoV-2, el desarrollo de la vacuna, las medidas de protección adoptadas y el impacto del COVID-19 en la economía mundial. La revisión se basó en artículos científicos y plataformas gubernamentales Centro Nacional de Biotecnología, Institutos Nacionales de Salud, Centros de Control y Prevención de Enfermedades, Organización Mundial de la Salud y Brasil, entre 2003 y 2021. La investigación reveló que los coronavirus suponen una grave amenaza para la salud mundial, como ya demostraron el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo, el Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio y, actualmente, el SARS-CoV-2. El COVID-19 surgió en diciembre de 2019 en China y, desde entonces, se ha producido un notable aumento del número de casos, lo que ha provocado que la Organización Mundial de la Salud lo declare pandemia, cuyos efectos han colapsado el sistema sanitario y desencadenado un impacto negativo en la economía. Dado que el SARS-CoV-2 es un virus nuevo, frente al cual la mayoría de las personas no han adquirido inmunidad, se cree que toda la población humana es susceptible a la infección y al COVID-19. En conclusión, la capacidad del sistema sanitario, la cooperación de la población y la intervención gubernamental son esenciales, hasta que haya un mayor conocimiento sobre el virus y la ampliación de la cobertura de vacunación, factores determinantes para afrontar la pandemia y la consiguiente recuperación de la economía mundial.

PALABRAS CLAVE: Coronavirus letales. COVID-19. SARS-CoV-2. Vacunas. Economía.

SIGLAS E ABREVIATURAS

ACE-2	Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ECA-2) (<i>do Inglês Angiotensin Converting Enzyme-2</i>).
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Bat-CoV - RaTG13	Coronavírus semelhante ao SARS, que infecta o morcego-ferradura (<i>Rhinolophus affinis</i>), descoberto em 2013, em Yunnan, China.
ChAd	Adenovírus de Chimpanzé
ChAdOx1	Denominação de (plataforma ou metodologia) de desenvolvimento de vacinas; denominação da vacina produzida pela Universidade de Oxford (ChAdOx1-nCov-19); denominação do ChAd Y25, adenovírus de chimpanzé modificado.
CoV	Coronavírus
COVID-19	Doença do Coronavírus (<i>do Inglês Coronavirus disease</i>)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ERGIC	Retículo Endoplasmático ER-Golgi
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
FDA	(<i>do Inglês, Food and Drug Administration</i>) Agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos que supervisiona a fabricação e distribuição de alimentos, produtos farmacêuticos (medicamentos e cosméticos) dispositivos médicos, tabaco, medicamentos veterinários e vacinas.
HCoVs	Coronavírus Humanos
HCoV-L	HCoV-Letal ou Coronavírus Humano Letal
ICTV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (<i>do Inglês, International Committee on Taxonomy of Viruses</i>).
IgG	Imunoglobulina-G
IgM	Imunoglobulina-M
IL	Interleucina
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio-Coronavírus
mRNA	RNA mensageiro
nCoV	novo Coronavírus
NSP	Proteína não estrutural (<i>do Inglês, non-structural protein</i>)
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORF	Região aberta de Leitura (<i>do Inglês, open reading frame</i>)
Pangolim-CoV	Coronavírus semelhante ao SARS-CoV-2, que infecta Pangolins malaias (<i>Manis javanica</i>), nativos na China e no Sudeste Asiático.
PC	Plasma Convalescente
PLpro	Protease Semelhante a Papaína
RNA	Ácido Ribonucleico
RSAS	Rede de Serviços de Atenção à Saúde
RT-PCR	Reação da Transcriptase Reversa seguida pela Reação em Cadeia da Polimerase (<i>do Inglês Reverse transcription polymerase chain reaction</i>).
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Severa-Coronavírus
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Severa-Coronavírus
SG	Síndrome Gripal
SIVEP-Gripe	Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe

SNVS	Sistema Nacional de Vigilância em Saúde
SP	Proteína Estrutural (<i>do Inglês, structural protein</i>)
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SS	Síndrome Sistêmica
SUD	Domínio Único do SARS
SUS	Sistema Único de Saúde
TMPRSS2	Serina Protease-2 Transmembrana
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UTR	Regiões não traduzidas (<i>do Inglês, Untranslated Region</i>)
3CLpro	Protease Semelhante a Quimiotripsina-3

INTRODUÇÃO

Os Coronavírus (CoVs) representam uma séria ameaça à saúde global, conforme observado anteriormente pela Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARS), causada pelo SARS-CoV, Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), causada pelo MERS-CoV e, atualmente, evidenciada pela doença do Coronavírus-19 (COVID-19), causada pelo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Severa-Coronavírus-2 (SARS-CoV-2) (ECDC, 2020a).

Pouco se sabe sobre o mecanismo de infectividade do SARS-CoV-2 e, as recentes informações referentes ao vírus e a doença são inconclusivas (ZHENG, 2020). A COVID-19 foi relatada inicialmente na China, em dezembro de 2019 e, desde então, houve um aumento expressivo do número de casos, fazendo com que a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarasse uma pandemia (WHO, 2020a), cujos efeitos vêm colapsando o sistema de saúde e desencadeando um impacto negativo na economia mundial (SOUZA, 2020).

O SARS-CoV-2 pertence à ordem Nidovirales, família Coronaviridae, subfamília Coronavirinae e gênero β -Coronavírus (ECDC, 2020a). O vírus é envelopado, de fita simples de ácido ribonucleico (RNA), sentido positivo e composto por 21 proteínas principais, sendo 16 proteínas não estruturais (NSP) e cinco proteínas estruturais (SP), dentre as quais, a proteína de espícula (S) ou (SP-S), cuja função é conectar o SARS-CoV-2 ao principal receptor celular do hospedeiro, a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2), iniciando assim o processo infeccioso (XIAOWEI et al., 2020; OU et al., 2020).

O SARS-CoV-2 tem alto potencial de transmissão, que ocorre de pessoa para pessoa, principalmente, através das vias aéreas, por intermédio de gotículas de saliva derivadas de espirro, tosse e até mesmo da expiração, originadas do indivíduo infectado, sintomático ou assintomático (ECDC, 2020b). Por tratar-se de um vírus novo, ao qual as pessoas ainda não adquiriram imunidade, acredita-se que toda a população humana esteja suscetível à infecção e à COVID-19 (WHO, 2020b).

A maioria das pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 não apresenta sintomas da COVID-19. Outras, desenvolvem sintomas respiratórios leves ou moderados, similares à gripe e/ou pneumonia e uma pequena parcela da população é acometida pela forma grave, desenvolvendo a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) [caracterizada pelo comprometimento do sistema respiratório] e/ou a Síndrome Sistêmica (SS) caracterizada pelo envolvimento de múltiplos órgãos, tais como: pulmões, rins, coração e Sistema Nervoso Central (SNC), podendo resultar em óbito (CHEN et al., 2020; ECDC, 2020c).

Uma vez que os sintomas clínicos da COVID-19 são inespecíficos e a maioria dos pacientes é diagnosticada com pneumonia, a confirmação de infecção pelo SARS-CoV-2 é obtida a partir de testes sorológicos (detectam anticorpos hospedeiros) e/ou moleculares (detectam material genético viral), dentre os quais, a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR), que é considerado padrão ouro, por detectar o RNA viral nos primeiros dias após a infecção (NIH, 2020a).

Até o momento, não há medicação curativa para a COVID-19. O Remdesivir, única medicação aprovada pelo órgão *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da doença, com recomendação para uso nos Estados Unidos da América, para diversos países da Europa e mais recentemente para o Brasil, necessita de mais estudos e tempo para a comprovação de sua eficácia (NIH, 2020b). Considerando o expressivo número

de casos de infecção pelo SARS-CoV-2 e, na tentativa de prevenir a manifestação ou o agravamento da doença que pode culminar com a internação do paciente em unidade de terapia intensiva (UTI), diferentes drogas vêm sendo administradas, de acordo com as recomendações das autoridades de saúde de cada país, bem como, em comum acordo entre médico e paciente (BRASIL, 2020a).

Apesar dos esforços da comunidade científica, atualmente, não há vacinas em quantidade suficiente para atender a demanda mundial (TNYT, 2021a). Dessa maneira, entre o surgimento do SARS-CoV-2 e a perspectiva da disponibilização de vacinas seguras e eficazes, a COVID-19 segue seu curso pandêmico, ratificando a necessidade de maior desenvolvimento de literatura científica com potencial de nortear médicos e pesquisadores na tomada de decisões, referentes aos cuidados em saúde (GALVÃO et al., 2015; ZHENG, 2020).

Portanto, o objetivo do presente projeto de pesquisa foi desenvolver uma revisão de literatura que contemplasse: os aspectos históricos e epidemiológicos da COVID-19; o ciclo do SARS-CoV-2 e patogenia da COVID-19; a transmissão viral e os aspectos clínicos da doença; o diagnóstico e potenciais tratamentos; o desenvolvimento de vacinas; as medidas protetivas adotadas e o impacto da COVID-19 na economia mundial.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

OS CORONAVÍRUS

A etimologia Coronavírus é uma referência às projeções da membrana (glicoproteínas de espícula), semelhantes a uma coroa solar (*do latim corona*), estrutura distintiva, presente em todos os vírus da família Coronaviridae (MACHHI et al., 2020).

Os Coronavírus (CoVs) pertencem à ordem Nidovirales, subordem Cornidovirineae e família Coronaviridae, que por sua vez é dividida em duas subfamílias: Letovirinae e Orthocoronavirinae (LAI, 2007). A subfamília Letovirinae comporta um único gênero (gênero *Alphaletovirus*) e a subfamília Orthocoronavirinae comporta quatro gêneros: *AlphaCoronavirus* (α CoV), *BetaCoronavirus* (β CoV), *GammaCoronavirus* (γ CoV) e *DeltaCoronavirus* (δ CoV). Juntas, as subfamílias Letovirinae e Orthocoronavirinae contém pelo menos 39 espécies do vírus (HELMY et al., 2020).

Os Coronavírus são de origem zoonótica, comumente disseminados em camelos, gado, morcegos, civetas, entre outros, a depender da região geográfica e fauna local (MATTAR e GONZÁLEZ, 2018). Porém, mecanismos evolutivos (influências ambientais, mutação, recombinação e seleção natural) categóricos no processo de interação patógeno/hospedeiro, podem ter contribuído para que esses vírus cruzassem a barreira de espécies, alcançando humanos (HUSSAIN et al., 2020).

O primeiro Coronavírus Humano (HCoV) foi isolado em 1965, a partir da secreção nasal de um paciente com resfriado comum (ALBUQUERQUE, 2020). O vírus recebeu inicialmente a denominação de B814 e posteriormente um novo nome, HCoV-229E (BRASIL, 2020b). Desde então, outros seis HCOVs foram identificados, dos quais, quatro associados a resfriado comum (229E, NL63, OC43, HKU1) e três associados à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), com potencial de levar o indivíduo ao óbito: o vírus da Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARS-CoV), o vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e o vírus da Síndrome Respiratória Aguda Severa-2 (SARS-CoV-2) (ECDC, 2020a).

CORONAVÍRUS HUMANOS LETAIS (HCOVS-LETAIS)

Dos três Coronavírus Humanos Letais (SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2) identificados, até o momento, o MERS-CoV e o SARS-CoV-2 continuam em circulação com proporções de surtos e pandemia, respectivamente (GUARNER, 2020).

O primeiro Coronavírus Humano Letal (HCOVs-Letal) referenciado foi o SARS-CoV. O vírus foi identificado em 2002, na cidade de Guangdong, China, alcançando em seguida, mais de 26 países. Os indivíduos acometidos pela doença apresentavam sintomas semelhantes aos provocados pelo vírus da influenza, com possível evolução para SRAG. A síndrome respiratória provocada pelo SARS-CoV atingiu milhares de pessoas e causou centenas de óbitos, com uma taxa de letalidade de 9,5% (AL-KASSMY et al., 2020; GUARNER, 2020).

Dez anos após o aparecimento do SARS-CoV, surgiu no Oriente Médio o MERS-CoV, que se disseminou pela Europa e África. A doença provocada pelo MERS-CoV caracterizou-se por submeter os infectados a uma condição clínica de risco, em que a

maioria dos pacientes necessitava de internação devido a complicações respiratórias, resultando em uma taxa de letalidade de 35% (WHO, 2020c).

O terceiro HCoV-Letal é o SARS-CoV-2, responsável pela pandemia da COVID-19. A comunidade científica acredita ser improvável (não zero) que o vírus seja originado de manipulação laboratorial (ANDERSEN et al., 2020), sugerindo que o SAR-CoV-2 seja derivado de mecanismos evolutivos, a partir de duas hipóteses: animal-homem (transferência zoonótica) ou homem-homem (após a transferência zoonótica) (LUNDSTROM et al., 2020). Corroborando com essas hipóteses, análises filogenéticas demonstraram que o SARS-CoV-2 compartilha similaridades genômicas com outros Coronavírus: 96% de similaridade com o genoma do Bat-CoV - RaTG13; 99% com o genoma do Pangolim-CoV; 79% com o genoma do SARS-CoV e 50% com o genoma do MERS-CoV (ZANG et al., 2020).

Contudo, uma vez que a origem do SARS-CoV-2 não foi completamente elucidada, a literatura sugere que os conhecimentos prévios sobre os outros dois HCoV-Letais, podem contribuir para elucidação das características próprias do SARS-CoV-2 e da COVID-19 (LUNDSTROM et al., 2020; LU et al., 2020). Abaixo, quadro comparativo com síntese de acontecimentos envolvendo os três Coronavírus humanos letais (**Figura1**).

HCoV-L e ano de emergência	Casos	Óbitos e % de letalidade	Alcance em países	Desfecho	Referência
SARS-CoV 2002	> 8.000	≈ 800 óbitos 9,6% letalidade	> 26	Zero registro desde 2004	Al-Kassmy et al., (2020) Guarner, (2020)
MERS-CoV 2012	>2.500	>860 óbitos 35,6% letalidade	> 27	Registros em 2020	WHO, (2020c)
SARS-CoV-2 2019	>170.000.000	>3.700.000 óbitos 6,76% letalidade	> 200 países	Atual pandemia	Lu et al., (2020)

Figura 1 Síntese de acontecimentos relativos aos três Coronavírus Humanos Letais

Fonte: quadro elaborado por Alcântara AMAC, de acordo com as referências dispostas. * O número de casos e óbitos devido à infecção pelo SARS-CoV-2 foi atualizado em 07/06/2021 através da plataforma Worldometers, estando sujeito a revisão.

ASPECTOS HISTÓRICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA COVID-19

Os primeiros casos de infecção pelo SARS-CoV-2 ocorreram em dezembro de 2019, em Wuhan, província de Hubei na China (SADEGHMOGHADAM et al., 2020). De Hubei, a doença expandiu-se para o mundo, causando milhões de óbitos (WORLDDOMETER, 2020).

No início de dezembro de 2019, precisamente no dia 08/12, foram relatados os primeiros casos de pneumonia entre os frequentadores do mercado de frutos do mar e animais vivos (Wet Market) na cidade de Wuhan, China (ECDC, 2020d). Posteriormente, entre os dias 30/12/2019 e 05/01/20, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi informada de um aumento súbito de casos de pneumonia na China e da internação de 44 indivíduos (frequentadores do Wet Market), acometidos por uma patogenia desconhecida (BRASIL,

2020c; ALLAM, 2002).

Em 7 de janeiro de 2020, a OMS anunciou que havia identificado um novo Coronavírus (nCoV), cujo código genético foi divulgado em 9 de janeiro (ALLAM, 2002; BRASIL, 2020c,d). Pouco depois, em 13 de janeiro, foi relatado o primeiro caso do nCoV fora da China, com ocorrência na Tailândia (WHO, 2020d). O vírus continuou expandindo-se, e em 30 de janeiro foram notificados mais de 7.800 casos de infecção pelo nCoV, distribuídos em 18 países (WHO, 2020e). Diante das circunstâncias, nessa mesma data, a OMS declarou estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (BRASIL, 2020c, d).

Em seguida, no dia 11 de fevereiro, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) nomeou o nCoV como SARS-CoV-2, fundamentando-se na semelhança genética do nCoV com o SARS-CoV, Coronavírus identificado em 2002 (WHO, 2020f). Na mesma data, 11 de fevereiro, a OMS anunciou o nome oficial para a doença causadora do novo surto de Coronavírus: doença do Coronavírus-2019 (COVID-19). A sílaba (CO) é proveniente da palavra corona, a sílaba (VI) da palavra vírus, a letra (D) da palavra doença (*do Inglês disease*) e o número (19) é em referência ao ano de emergência do vírus, 2019 (CDC, 2020a).

Um mês após o anúncio oficial do nome da doença, em 11 de março, a OMS declarou oficialmente a COVID-19 como pandemia e as autoridades, em todo o mundo, iniciaram a implementação de medidas protetivas para reduzir a propagação viral (BRASIL, 2020d). No entanto, apesar dos esforços para reduzir a transmissão do SARS-CoV-2, o vírus continua disseminando-se em todo mundo, estando a pandemia ainda em curso (WHO, 2020g; WORLDOMETER, 2021).

COVID-19 no Brasil

No Brasil, desde o primeiro registro da COVID-19 (26/02/20) até meados de março de 2021, foram registrados aproximadamente 12.000.000 de casos de infecção pelo SARS-CoV-2, dos quais, mais de 290.000 resultaram em óbito (BRASIL, 2020e).

Uma vez que a COVID-19 manifesta-se inicialmente com sintomas semelhantes aos de síndrome gripal (SG), podendo evoluir rapidamente para SRAG, o Sistema Nacional de Vigilância em Saúde (SNVS) e a Rede de Serviços de Atenção à Saúde (RSAS) - pertencentes ao Sistema Único de Saúde (SUS) - desenvolveram estratégias, simultâneas, de investigação para infecções pelo SARS-CoV-2 e outros patógenos respiratórios (BRASIL, 2020f).

Nesse contexto, os casos suspeitos de SG e de SRAG devem ser notificados, pelo Profissional ou instituição de saúde pública/privada, em até 24 horas dos primeiros indícios da doença (SG e/ou SRAG) ou da ocorrência do óbito, por meio dos seguintes sistemas (BRASIL, 2020f):

- e-SUS Notifica e Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) - para os casos suspeitos de SG (BRASIL, 2020g);
- Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), além do preenchimento da ficha de Síndrome Respiratória Aguda Grave

(SRAG) - para os casos suspeitos de SRAG (BRASIL, 2020h).

Ainda, visando orientar o profissional e a instituição de saúde, o Ministério da saúde (MS) estabeleceu os seguintes critérios para a determinação dos casos suspeitos de SRAG: O paciente deverá apresentar um quadro clínico de SG, acrescido de, ao menos, um desses sinais de alerta - dispneia/desconforto respiratório, pressão persistente no tórax, saturação de oxigênio (O₂) menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou rosto - (BRASIL, 2020i).

Fundamentado nos critérios estabelecidos para a identificação da doença, e buscando o enfrentamento à COVID-19, entre o período de 26 de fevereiro de 2020 e 07 de dezembro de 2020, o SIVEP-Gripe registrou 974.032 casos de SRAG, dos quais, mais de 50% estavam associados a COVID-19 (BRASIL, 2020e) **(Tabela 1)**.

SRAG	n	%
COVID-19	529.549	54,4
Influenza	2.676	0,3
Outros vírus respiratórios	3.973	0,4
Outros agentes etiológicos	2.564	0,3
Não especificada	345.269	35,4
Em investigação	90.001	9,2
TOTAL	974.032	100

TABELA 1 Casos de SRAG hospitalizados e notificados entre 02/2020 e 12/2020

Fonte: Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe. Dados atualizados em 07/12/2020 às 12h, sujeitos a revisões.

Dos 974.032 casos de SRAG, 246.305 resultaram em óbitos, sendo: 70,3% decorrentes da COVID-19; 0,1% do vírus da influenza; 0,1% de outros vírus respiratórios; 0,2% decorrentes de outros agentes etiológicos; 28,3% de etiologia não especificada e 0,9% em investigação **(Tabela 2)**.

SRAG	n	%
COVID-19	173.188	70,3
Influenza	363	0,1
Outros vírus respiratórios	281	0,1
Outros agentes etiológicos	592	0,2
Não especificada	69.685	28,3

Em investigação	2.196	0,9
TOTAL	246.305	100

TABELA 2 Óbitos por SRAG notificados entre 02/2020 e 12/2020

Fonte: Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe. Dados atualizados em 07/12/2020 às 12h, sujeitos a revisões.

De acordo com a secretaria de vigilância em saúde, os casos de SRAG seguidos de óbitos, decorrente da COVID-19, têm maior incidência em indivíduos do sexo masculino e faixa etária entre 70 e 79 anos. Além disso, a cor parda é a mais frequente dentre os óbitos, seguida da branca, amarela e etnia indígena (BRASIL, 2020e).

Em suma, as notificações dos dados epidemiológicos nos sistemas de informação, subsidiam o planejamento das ações de prevenção e controle da COVID-19, contribuindo para a identificação, monitoramento e tomada de decisão em saúde (BRASIL, 2020f, h, i).

GENOMA DO SARS-COV-2

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, de Ácido RiboNucleico (RNA) de fita simples, polaridade positiva não-segmentado, sendo conhecido por apresentar o maior genoma viral identificado até o momento, entre 26 e 30 kilobases (kb). O genoma do SARS-CoV-2 é composto de duas (2) UTRs (*do Inglês, Untranslated Region*) e de 6 - 11 ORFs (*do Inglês, Open Reading Frames*) (MENEZES; LIMA e MARTINELLO, 2020).

Na extremidade 5', a primeira ORF do SARS-CoV-2 (ORF1ab, com aproximadamente 67% do genoma viral) codifica 16 Proteínas Não Estruturais (NSPs), NSPs 1-16. Na extremidade 3', estão os genes codificantes das Proteínas Estruturais (SPs): espícula (S) ou (SP-S); Hemaglutinina-Esterase (HE) ou (SP-HE); presente apenas nos β -Coronavirus; envelope (E) ou (SP-E); membrana (M) ou (SP-M); nucleocapsídeo (N) ou (SP-N), além dos genes codificadores de proteínas acessórias (ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF8 e ORF10), (Figura 2) (OU et al., 2020; MENEZES; LIMA e MARTINELLO, 2020).

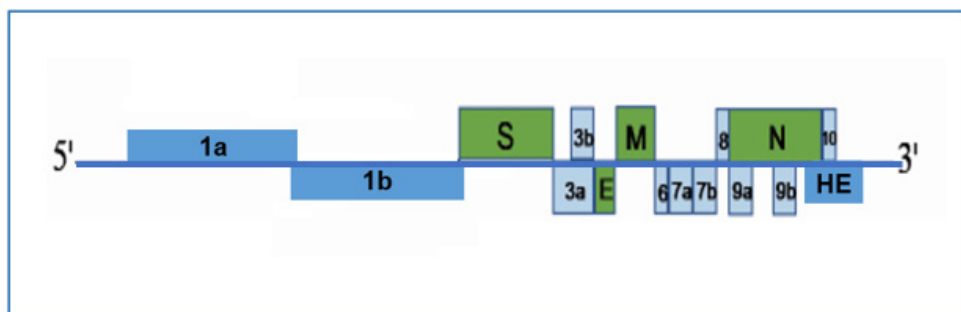


Figura 2 Genoma do SARS-CoV-2

Legenda: Representação esquemática do genoma do SARS-CoV-2. Distribuição do genoma do SARS-CoV-2 compreende a sequência: 5'-replicase ORF1ab-S-E-M-N-HE-3', ORF3ab, ORF6, ORF7ab, ORF8, ORF9ab e ORF10, demonstrada na figura como 1a, 1b, 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9a, 9b, 10. **Fonte:** adaptado de Jin Y et al., (2020).

As Proteínas Não Estruturais (NSPs) do SARS-CoV-2 exercem papel fundamental na síntese de RNA, tendo funções específicas e atuando a partir de uma sequência ordenada de eventos. Algumas NSPs se auto clivam e em seguida clivam outras NSPs, promovendo assim, um ambiente adequado para o processamento genômico viral (SANTERRE et al., 2020).

A proteína NSP-3 ou protease semelhante a papaína (PLpro), tem a função de ativar a NSP-1 e NSP-2. Para desempenhar essa atividade, a PLpro se auto cliva e em seguida cliva a porção N-terminal da replicase poliproteína, ativando assim, as NSP-1 e NSP-2 (proteínas não-estruturais, antagonistas à imunidade inata do hospedeiro) (YANG et al., 2014).

De maneira similar, a proteína NSP-5, também conhecida como Mpro e protease semelhante a quimiotripsina-3 (3-cLpro), se auto cliva e, em seguida, promove a clivagem proteolítica de 11 sítios diferentes de poliproteínas não funcionais do SARS-CoV-2. A partir dessas clivagens, são formadas proteínas virais funcionais como a RNA-polimerase dependente de RNA, helicase, exoribonucleases e endoribonucleases, proteínas essenciais nos processos de replicação e infecção viral (ANAND et al., 2003).

Juntas, a 3CLpro e a PLpro ativam as principais NSPs virais. Essas, atuam na promoção da evasão viral do sistema imunológico hospedeiro, na transcrição, na síntese proteica de RNA, na tradução, no processamento viral e na modulação da infecção no hospedeiro (SANTERRE et al., 2020).

Enquanto as NSPs são responsáveis por promover um ambiente celular adequado para a síntese de RNA viral, as Proteínas Estruturais (SPs) são responsáveis pela ligação viral à célula hospedeira e, sobretudo, pela formação da estrutura física ou “esqueleto” da partícula viral (SANTERRE et al., 2020).

A Proteína Estrutural de Espícula SP-S do SARS-CoV-2 é responsável por conectar o vírus à proteína receptora do hospedeiro - enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2). A conexão ocorre a partir da clivagem da SP-S em duas subunidades virais: subunidade-1 (S1) e subunidade-2 (S2), sendo S1 responsável pela ligação viral à ECA-2 e S2 responsável pela fusão viral à célula hospedeira (BELOUZARD et al., 2012).

A Proteína Estrutural de Membrana (SP-M) é a mais abundante proteína do SARS-CoV-2. A SP-M atua ligando o RNA genômico do SARS-CoV-2 à superfície interna da membrana da célula hospedeira, além de interagir com todas as outras proteínas estruturais virais, participando assim do processo de moldagem viral (MACHHI et al., 2020).

A Proteína Estrutural de Envelope (SP-E) é um pequeno polipeptídeo, considerado a menor SP do SARS-CoV-2 (SCHOEMAN et al., 2019). A proteína fica ancorada ao envelope viral, atuando como uma porina (canal iônico), exercendo funções na morfogênese, no tráfego dentro das células infectadas e no brotamento do vírion. Também, sugere-se que a SP-E desencadeie o estresse celular e a apoptose, estando associada à ruptura do epitélio pulmonar e à imunopatologia no trato respiratório (RUCH e MACHAMER, 2012).

A Proteína Estrutural de Nucleocapsídeo (SP-N) é altamente imunogênica e é expressa em altíssimos níveis durante a infecção, sendo fundamental para a montagem do vírion. A SP-N atua na formação do ribonucleocapsídeo helicoidal, desempenhando um papel importante na regulação da transcrição do RNA viral subgenômico e na replicação

viral (UNIPROT, 2020).

A Proteína Estrutural Hemaglutinina-Esterase (SP-HE) atua como uma hemaglutinina, ligando-se aos ácidos siálicos nas glicoproteínas de superfície e exercendo atividade da acetil esterase. Acredita-se que essas atividades contribuam para a ação da proteína de espícula e consequente disseminação viral (SNIJDER et al., 2003).

As proteínas estruturais também atuam em uma sequência ordenada de eventos. Em síntese, ambas as NSPs e SPs têm funções específicas, atuando no estabelecimento da infecção, na síntese viral, na proteção do genoma, na montagem e empacotamento do vírion (**Figura 3**) (OU et al., 2020).

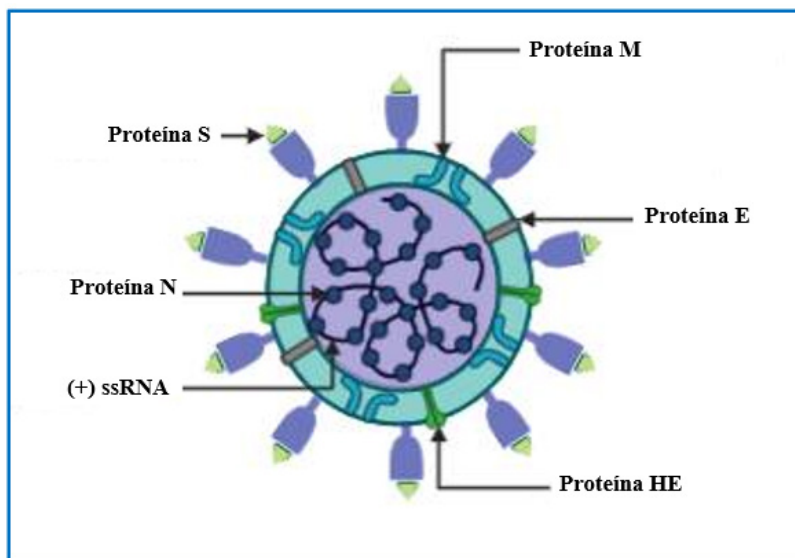


Figura 3 Vírus SARS-CoV-2

Legenda: vírus de RNA de fita simples e sentido positivo (+ssRNA), esférico, envelopado, com nucleocapsídeo helicoidalmente simétrico e diâmetro de aproximadamente 125 nanômetros. Quatro Proteínas Estruturais (SPs): proteína de espícula (SP-S ou S); proteína de Membrana (SP-M ou M); proteína de Envelope (SP-E ou E); proteína de Nucleocapsídeo (SP-N ou N) e mais a proteína Hemaglutinina-Esterase (SP-HE ou HE), presente apenas em *β-Coronavirus*.

Fonte da figura: Alcântara AMAC et al., 2020. **Dados extraídos:** *National Center for Biotechnology Information* (2020). **Imagem criada:** usando o bioRender.

CICLO VIRAL DO SARS-COV-2

Fundamentalmente, o SARS-CoV-2 precisa conectar sua proteína de espícula SP-S à ECA-2 humana para, a partir dessa ligação, adentrar a célula do indivíduo e utilizar a maquinaria do hospedeiro para estabelecer a infecção (SHANG et al., 2020). No entanto, de maneira autônoma, o SARS-CoV-2 não consegue se conectar a ECA-2, sendo necessário para a conexão, que proteases humanas, como catepsinas lisossomais, furinas e a Serina Protease-2 Transmembrana (TMPRSS2), clivem a proteína SP-S do SARS-CoV-2 em duas subunidades, S1 e S2 (BELOUZARD, 2012; SHANG et al., 2020).

Após a clivagem e a consequente mudança na conformação da proteína SP-S viral,

a subunidade S1 atua ligando-se a ECA-2 humana e a subunidade S2 atua promovendo a fusão viral com a membrana hospedeira, ocorrendo, em sequência, a formação de vesícula ou endossoma (LIPPI, 2020). No interior do endossoma, o vírus passa a produzir novas moléculas de RNA+, graças às enzimas replicases, já existentes no vírus ingressante (LIPPI, 2020).

Posteriormente, ocorre o desencapsulamento e a liberação das moléculas de RNA+ produzidas dentro dos endossomos, ocorrendo em seguida a tradução imediata de duas grandes estruturas de leitura aberta, ORF1a e ORF1b, resultando na ativação das poliproteínas pp1a e pp1b, processadas nas proteínas não estruturais individuais (NSPs), as quais formam o complexo de replicação e transcrição viral (KOVSKI et al., 2020).

A formação de locais de replicação ocorre na membrana do retículo endoplasmático (ER), onde as NSPs, SPs (S, HE, M, N, E) e proteínas acessórias são traduzidas (XIAOWEI et al., 2020). Em seguida, todas as proteínas necessárias para criar um vírus novo se reúnem no compartimento intermediário do Retículo Endoplasmático ER-Golgi (ERGIC) e são envolvidas por uma vesícula (UNDERKNOWN, 2020).

Finalmente, a vesícula contendo o vírion se funde com a membrana plasmática da célula hospedeira para liberar o novo vírion, que irá ligar-se a uma nova ECA-2 e iniciar um novo ciclo (HUSSIN e SIDDAPPA, 2020) (**Figura 4**).

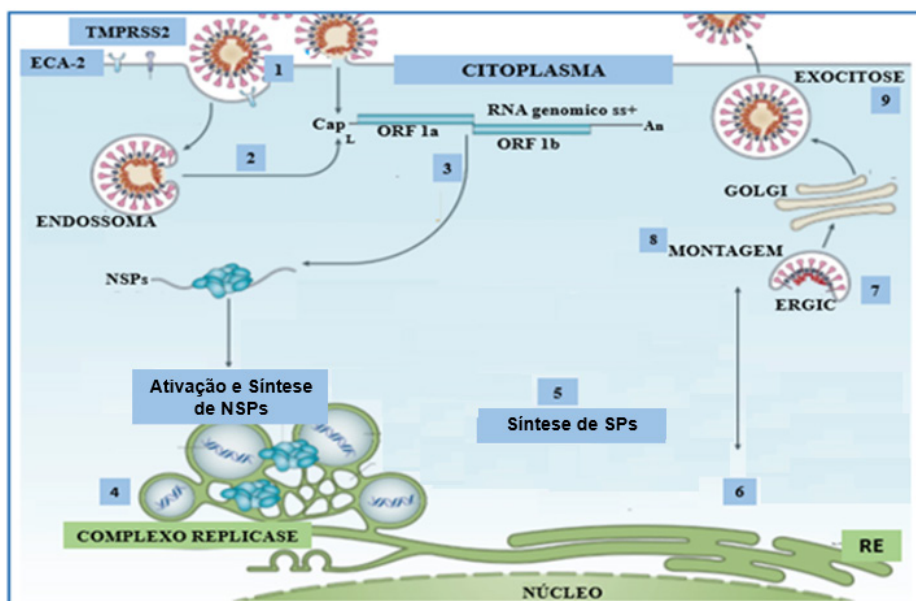


Figura 4 Ciclo viral do SARS-CoV-2

Legenda: 1) Ligação da SP-S viral à enzima convertora de angiotensina-2 (ECA-2) humana, com consequente fusão viral; 2) Liberação e o desencapsulamento do RNA genômico; 3) Tradução imediata de duas grandes estruturas de leitura aberta, ORF1a e ORF1b; 4) Clivagem e ativação das NSPs e formação do complexo de replicação viral; 5) Transcrição e tradução das NSPs, SPs e proteínas acessórias; 6 e 7) Trânsito das proteínas traduzidas pelo retículo endoplasmático (RE) e compartimento intermediário ERGIC; 8) Combinação de proteínas, montagem e formação de vírion; 9) Fusão do vírion com a membrana e exocitose (KOVSKI et al., 2020). **Fonte:** adaptado de Kovski et al., (2020).

PATOGENIA

À medida em que ocorre a replicação viral, a patogênese segue com uma resposta inflamatória exacerbada promovida pelo Sistema Imunológico (SI) do hospedeiro (HUI et al., 2020).

A presença do SARS-CoV-2 nas células humanas, sobretudo nas células das vias respiratórias como traqueia, brônquios, bronquíolos e alvéolos, ativa suas proteases virais PLpro, 3CLpro e Domínio Único do SARS (SUD) (CANRONG et al., 2020). Essas proteases interferem, respectivamente, nos mecanismos de ação do sistema interferon humano (componente da primeira linha de defesa imunológica), na expressão da ubiquitina humana (importante marcador de destruição de proteínas estranhas) e na atividade do RNA-G4 humano (estrutura de RNA altamente estável, essencial para a regulação do ciclo celular e da resposta imunológica), desregulando o mecanismo de ação do SI do indivíduo (BÁEZ-SANTOS; SARAH e MESECAR, 2014).

Com o SI prejudicado, devido a ação dessas proteases, as células infectadas pelo SARS-CoV-2 (por exemplo, células dos bronquíolos e alvéolos) recrutam desordenadamente citocinas pro-inflamatórias, como Interleucinas (ILs) e Fator de Necrose Tumoral (TNF), que desencadeiam uma resposta imunológica acentuada, à medida que o SI ataca os vírus (HUI et al., 2020). A inflamação gera o Exsudato Inflamatório (proteínas plasmáticas e leucócitos) que se acumula no local inflamado, fazendo com que os alvéolos pulmonares (que são circundados por capilares sanguíneos) se encham de líquido, ameaçando as trocas gasosas entre oxigênio (O₂) e dióxido de carbono (CO₂) (SINGER et al., 2016).

Sendo assim, o indivíduo pode desenvolver pneumonia lobar, onde os lobos de seus pulmões podem ser afetados ou broncopneumonia, que afeta muitas áreas de ambos os pulmões. A pneumonia causa dificuldade de respiração, dor no peito, tosse, febre, calafrios, confusão mental, dor de cabeça, dor muscular e fadiga, podendo levar o indivíduo a insuficiência respiratória (MACHHI et al., 2020). Ainda, a infecção viral pode expandir-se para múltiplos órgãos e para o sistema linfático, desencadeando uma resposta inflamatória sistêmica, levando o indivíduo ao óbito (HAMMING et al., 2004).

Diante do exposto, o agravamento clínico, associado a redução de carga viral e elevados níveis de citocinas, sugere que o dano pulmonar e sistêmico são oriundos de ações do próprio sistema imunológico (HAMMING et al., 2004; HAIBO et al., 2020).

TRANSMISSÃO

A transmissão do SARS-CoV-2 pode ocorrer de maneira direta (pessoa-para-pessoa) e de maneira indireta (através do contato com objetos contaminados) (LIU, 2020; ECDC, 2020b).

O principal meio de transmissão, transmissão direta, ocorre a partir da dispersão de gotículas de saliva derivadas de espirros, tosse, fala e até mesmo expiração, provenientes do indivíduo infectado, sintomático ou assintomático para a COVID-19. Essas gotículas expelidas, permanecem suspensas no ar por até três horas, com o vírus intacto e contagioso dentro delas. Uma vez inspiradas, as gotículas infecciosas possibilitam a circulação do SARS-CoV-2 pela via respiratória humana, configurando assim, a transmissão de pessoa-

para-pessoa (LOTFI; MICHAEL e REZAEIF, 2020).

A transmissão indireta, por sua vez, é facilitada pelo potencial de sobrevivência do SARS-CoV-2 em superfícies sólidas. Estudos revelam que o vírus resiste por até 72 horas em plásticos, 48 horas em aço inoxidável, 24 horas em papelão e 4 horas em cobre. Dessa maneira, a transmissão pode ocorrer, caso o indivíduo toque a superfície contaminada (com o vírus ainda viável e infeccioso) e leve as mãos ao rosto e mucosas (por exemplo, mucosa da boca, nariz ou olhos) (DOREMALEN et al., 2020a).

Também, a literatura revela a possibilidade de transmissão do SARS-CoV-2 a partir de indivíduos recuperados da COVID-19 e de indivíduos pré-sintomáticos para a doença. Em estudo envolvendo um pequeno número de profissionais de saúde (acometidos pela COVID-19), Lan et al., (2020) verificaram que alguns desses profissionais, apresentaram RT-PCR positivo para o SARS-CoV-2, mesmo após a recuperação clínica da infecção. Ainda, Pan et al., (2020) confirmam que indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, mas pré-sintomáticos, ou seja, no período de incubação da doença (entre 0-24 dias), também são potenciais agentes da transmissão viral (PAN et al., 2020).

Diante do exposto, uma vez que o vírus pode permanecer ativo por até 72 horas em determinadas superfícies, bem como o período de incubação ser extenso (até 24 dias) e ainda existir a possibilidade de transmissão através do indivíduo clinicamente recuperado, torna-se complexo especificar quando superfícies estão livres de contaminação, assim como é difícil precisar o momento em que um indivíduo é ou deixa de ser um agente transmissor do SARS-CoV-2 (LOTFI; MICHAEL e REZAEIF, 2020).

ASPECTOS CLÍNICOS DA COVID-19

A infecção pelo SARS-CoV-2 apresenta um espectro clínico extremo, variando de assintomático a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e/ou Síndrome Sistêmica (SS). Na maioria dos indivíduos a manifestação clínica da COVID-19 é oligo-sintomática e inespecífica, variando de leve a moderada. Alguns pacientes, no entanto, são acometidos por doença respiratória grave, devido a pneumonia, e uma mínima parcela dos infectados apresenta a forma crítica da doença, manifestando a SRAG e/ou SS (CHEN et al., 2020).

Os sintomas da COVID-19, nas formas leve/moderada, são semelhantes aos sintomas de uma Síndrome Gripal (SG). A apresentação clínica é caracterizada pelo aparecimento de tosse, coriza, dor de garganta, desconforto respiratório, e com menor frequência, mialgia, fadiga, anorexia, produção de escarro, sintomas gastrointestinais, congestão conjuntival e perda do olfato. Nesses casos leves/moderados, a doença é auto limitada, podendo, inclusive, ter resolução espontânea e não ser observada (BRASIL, 2020j, k, l).

De modo diferente acontece com a apresentação clínica da COVID-19 na forma grave. A manifestação da doença é caracterizada pela presença de febre com pneumonia, dispneia (falta de ar), taquipneia (frequência respiratória alta) e hipóxia (condição em que o corpo ou uma região corporal é privada de fornecimento adequado de oxigênio) (BRASIL, 2020l, m). Nesses casos, deve se levar em consideração especificidades do paciente, como idade e comorbidades, a fim de evitar a evolução da doença para o quadro crítico

(NIH, 2020c).

Os sintomas críticos da COVID-19 são caracterizados pela síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e/ou Síndrome Sistêmica (SS). Enquanto na manifestação clínica da SRAG o paciente apresenta um quadro de pneumonia lobar ou broncopneumonia graves, na SS ocorre infecção generalizada, com o acometimento de múltiplos órgãos, como rins, coração e cérebro, levando o indivíduo, respectivamente, a insuficiência renal, cardíaca e a uma condição de estado mental alterado (HUI et al., 2020).

Os indivíduos mais propensos a evolução para a forma crítica da doença são os portadores de comorbidades, como doenças cardiovasculares, neoplasias, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e idosos (BRASIL, 2020l, m). Em idosos, a febre pode ser ausente, devendo-se considerar outros sintomas como parâmetro de identificação de agravamento, como síncope, confusão mental, sonolência excessiva, irritabilidade e impaciência (BRASIL, 2020, k, l).

Contudo, uma vez que a infecção pelo SARS-CoV-2 manifesta-se de forma inespecífica e extrema, com sintomas de leve/moderado (~80%) dos episódios, até casos graves (14%) e críticos (5%), podendo levar ao óbito, o diagnóstico precoce pode ser determinante para o desfecho clínico da doença e para romper com a disseminação viral (BRASIL, 2020e, k).

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

Como os sintomas da COVID-19 são inespecíficos e a maioria dos pacientes infectados apresenta um quadro clínico de SG, com/sem pneumonia, os exames radiológicos e os dados epidemiológicos são insuficientes para determinar se a doença manifestada é proveniente da infecção pelo SARS-CoV-2. Assim, a confirmação é realizada a partir de exames laboratoriais, dentre os quais, exames de biologia molecular (detectam o RNA viral e antígenos virais) e exames sorológicos (que detectam anticorpos) (NIH, 2020a).

O teste molecular “padrão ouro” para a confirmação da infecção pelo SARS-CoV-2 é o ensaio de reação da transcriptase reversa pela reação em cadeia da polimerase (*RT-PCR*). Com alto grau de sensibilidade e especificidade, o RT-PCR tem potencial de detectar a presença do Ácido Ribonucleico (RNA) viral nos primeiros dias da infecção, mais precisamente, entre o 3º e 7º dia após o contágio (LONG, 2020). No entanto, torna-se válido ressaltar que se a amostra para o teste RT-PCR for coletada precocemente (anterior ao 3º do contágio), o indivíduo pode estar infectado, mas sem vírus detectável, resultando em diagnóstico falso-negativo. De modo semelhante, o RT-PCR também pode resultar em falso-negativo, se a amostra for coletada três semanas após a possível infecção, período de redução e desaparecimento da carga viral (CHUNQIN et al., 2020).

Os testes que detectam antígenos virais (proteínas e fragmentos de proteínas do SARS-CoV-2), também conhecidos como testes rápidos de antígenos, quando comparados com os ensaios de RT-PCR são menos sensíveis, mas têm uma especificidade igualmente alta. Entre as vantagens dos testes baseados em antígenos estão o baixo custo, tempo de execução rápido e resultados imediatos (CDC, 2020b).

Os testes sorológicos (laboratorial ou teste rápido) detectam a imunoglobulina M

(IgM) e a imunoglobulina G (IgG), proteínas produzidas (após \approx três semanas da suspeita de infecção ou do início dos sintomas) em resposta ao antígeno específico do SARS-CoV-2. No entanto, devido ao risco de um falso negativo (antes das três primeiras semanas após possível infecção), o *Food and Drug Administration* (FDA) não recomenda o teste sorológico como única alternativa para a confirmação de infecção pelo SARS-CoV-2 (NIH, 2020d; ZHANG et al., 2020).

Dessa maneira, ambos os testes, moleculares e sorológicos, tornam-se essencialmente úteis. O teste molecular RT-PCR é considerado ideal para o diagnóstico preciso, indicado inclusive na ocorrência de resultado negativo (a partir dos demais testes), acompanhado de suspeita de contágio, enquanto os testes sorológicos são considerados ideais para o mapeamento epidemiológico da população (BRASIL, 2020f) (**Figura 5**).

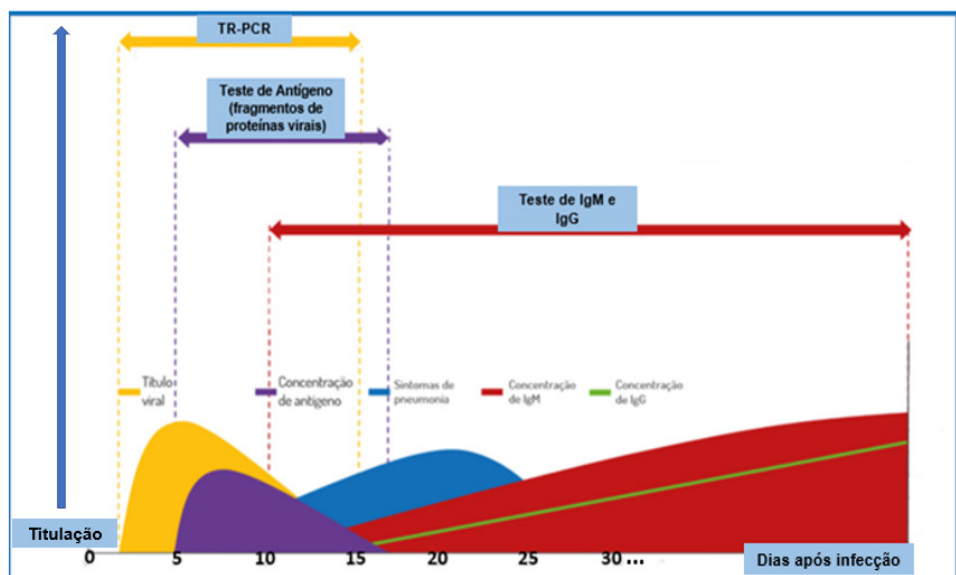


Figura 5 Testes diagnósticos para a infecção pelo SARS-CoV-2

Legenda: Melhor período para realização do RT-PCR representado em amarelo; melhor período para realização do teste de antígeno representado em roxo; melhor período para realização de testes sorológicos representado em vermelho; o numeral Zero (0) indica o dia da infecção; o numeral cinco (5) indica o 5º dia, dia provável para o início dos sintomas; setas horizontais, relacionam o período entre a infecção, sintomas e concentração de IgM e IgG; seta vertical referencia-se aos níveis de carga viral e de anticorpos. *Os números dos títulos de carga viral e de anticorpos, não estão expostos **Fonte:** adaptado de Guia de vigilância epidemiológica (2020f).

TRATAMENTO

Até o momento, não existe medicação curativa para a COVID-19. O tratamento é sintomático, de acordo com a apresentação clínica da doença, visando amenizar o sofrimento do paciente e manter as funções de seus órgãos vitais (MUHAMMAD, 2020).

Na maioria dos casos leves/moderados, a recomendação é: reposição de líquidos e administração de analgésicos e antitérmicos, não havendo necessidade de intervenção

médica ou hospitalar (CHEN et al., 2020; ECDC, 2020c).

Os casos graves (pneumonia grave) e críticos (SRAG e SS), no entanto, necessitam de internação e ventilação mecânica (VM). Os pacientes graves são internados em leito hospitalar (específico do grupo de risco) com VM não-invasiva, ao passo que, os pacientes críticos precisam de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com VM invasiva (MUHAMMAD, 2020).

Até o momento, a única medicação aprovada pelo FDA para o tratamento da COVID-19 é o Remdesivir (NIH, 2020b). O Remdesivir é um pró-fármaco que apresenta ação antiviral, de amplo espectro contra uma gama de vírus de RNA, como o vírus Ebola, MERS-CoV e SARS-CoV (PUBCHEM, 2020; NIH, 2020b). Estudos (*In vitro e in vivo*) demonstraram que o Remdesivir tem a capacidade de ligar-se à RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), inibindo o processo de replicação do SARS-CoV-2 por meio do término prematuro da transcrição do RNA (BRASIL, 2020n).

Para o tratamento da COVID-19, o Remdesivir está autorizado em pacientes adultos e pediátricos, de acordo com protocolos pré-estabelecidos, desde que administrado em estabelecimento com estrutura de um hospital de internação, não estando disponível para uso sem prescrição, tampouco sem acompanhamento médico (NIH, 2020b).

Diante do exposto, na ausência de uma medicação curativa disponível, considerando o expressivo número de casos positivos de infecção pelo SARS-CoV-2 e na tentativa de prevenir a manifestação ou o agravamento da doença, diferentes terapias (sem evidências científicas de eficácia) vêm sendo administradas, de acordo com as recomendações das autoridades de saúde de cada país. Dentre essas terapias, a ivermectina (IV), a cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ), como tratamento único, ou combinado com uma gama de drogas como antibióticos, anti-inflamatórios e antitrombóticos (BRASIL, 2020o).

A ivermectina é uma medicação antiparasitária, indicada para o tratamento de diversas doenças, como filariose, escabiose, ascaridíase, entre outras. Para o tratamento da COVID-19, estudos *in silico*, revelaram que a ivermectina tem potencial de: reduzir a afinidade entre a ACE-2 humana e a SP-S viral, prevenindo a ligação e fusão viral; bloquear a atividade da 3CLpro e Plpro do SARS-CoV-2, evitando a replicação e a maturação do vírus; impedir a ação da SUD viral, favorecendo a regulação do SI do hospedeiro. Esses estudos dão suporte (a critério médico) para o uso da ivermectina como medida preventiva e alternativa nos estágios iniciais da COVID-19 (FRANCÉS-MONERRIS et al., 2020).

A cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ) são drogas aprovadas para o tratamento da malária e são administradas em pacientes com doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, por apresentarem potencial anti-inflamatório. No entanto, para o tratamento da COVID-19, as cloroquinas estão envolvidos em afirmações controversas, dividindo a comunidade médico/científica em âmbito global (MEHRA et al., 2020). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), concedeu registro da HCQ e da CQ no tratamento da COVID-19 (CORRÊA; VILARINHO e BARROSO, 2020). Contudo, a administração das cloroquinas segue recomendações médicas, obrigatoriamente, com a autorização do paciente, o qual deve assinar o Termo de Consentimento para a administração da terapia (**Anexo A**) (BRASIL, 2020l, o).

Terapias alternativas em estudo

Dados os efeitos inflamatórios exacerbados decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2, torna-se válido destacar os promissores estudos fundamentados no tratamento a partir da Immune-Based Therapy (IBT). A referida terapia é derivada de produtos obtidos do plasma sanguíneo, de pacientes que foram acometidos pela COVID-19 e que se recuperaram (por exemplo, plasma convalescente e imunoglobulina hiperimune) (NIH, 2020e).

O Plasma Convalescente (PC) (produto do plasma sanguíneo) contém anticorpos anti-SARS-CoV-2, tendo potencial de fornecer imunidade passiva imediata, atuando na supressão viral e modificação da resposta inflamatória (NIH, 2020f). A terapia a partir do PC é conhecida há pelo menos cem anos, tendo sido utilizada durante a pandemia do vírus *influenza*, em 1918, e mais recentemente nos surtos do SARS-CoV em 2003 e do MERS-CoV em 2012, e atualmente está em estudo para o tratamento da COVID-19 (BRASIL, 2020p).

De forma semelhante, a Imunoglobulina Hiperimune (produto do plasma sanguíneo) tem potencial de supressão viral e propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias. De acordo com NIH, (2020g), a Imunoglobulina Hiperimune atua na modulação dos níveis de imunoglobulina G (IgG), na função de linfócitos, na produção de citocinas, bem como na regulação do sistema complemento (NIH, 2020g).

Contudo, ainda não há evidências robustas de uma medicação eficaz para a COVID-19. A droga aprovada (Remdesivir) (BRASIL, 2020n; NIH, 2020e), as possíveis medicações preventivas e de tratamento (Ivermectina, CQ e HCQ) (BRASIL, 2020o), a Immune-Based Therapy (IBT) (BRASIL, 2020p), o plasma convalescente e a imunoglobulina hiperimune, mostram-se apenas como alternativas, até que seja desenvolvida e disponibilizada uma medicação específica e curativa para a infecção pelo SARS-COV-2 (BRASIL, 2020o; NIH, 2020e).

VACINAS

O período entre o desenvolvimento e a aprovação de uma vacina transcorre entre 12 e 15 anos (HAN, 2015; CDC, 2020b), intervalo de tempo suficiente para que seja submetida a testes pré-clínicos e clínicos (fases I, II e III), para posterior aprovação e distribuição (US, 2020).

Os testes pré-clínicos têm objetivo de verificar a segurança e o potencial de resposta imunológica produzidos pela vacina. Nesses ensaios, as vacinas candidatas são administradas em células (*in vitro*) e em animais como camundongos ou primatas não humanos. Dependendo dos resultados obtidos, os ensaios com a vacina candidata são interrompidos ou avançam para a fase de testes clínicos (TNYT, 2021a).

Os testes clínicos acontecem em três fases. Enquanto o objetivo das fases I e II é verificar a segurança vacinal, a fase III busca certificar-se da imunogenicidade da vacina (potencial de gerar uma resposta imunológica no vacinado) (US, 2020; TNYT, 2021a).

Na fase I, a vacina é administrada em algumas dezenas de indivíduos voluntários. Na fase II, centenas de voluntários, divididos em grupos extremos de idade (crianças-

idosos), recebem aplicação da vacina candidata, possibilitando assim, a observação do potencial de reatogenicidade (reação adversa) da vacina, nas diferentes faixas etárias (US, 2020).

Na fase III, concomitantemente à administração da vacina em milhares de voluntários, também é administrado placebo em outros milhares. Dessa maneira, é possível comparar o número de infecções entre os grupos (experimento e placebo) e determinar a taxa de eficácia da vacina e os efeitos colaterais, relativamente raros (THYT, 2021a).

Normalmente, a cronologia de testes pré-clínicos e clínicos transcorre entre o desenvolvimento e disponibilização de uma vacina. No entanto, em resposta à pandemia causada pela COVID-19, logo que o genoma do SARS-CoV-2 foi divulgado, a comunidade científica engajou-se no desenvolvimento de vacinas contra o nCoV, numa celeridade sem precedentes, ocasionando a implementação de fases combinadas de testes e autorizações para administração de forma antecipada, limitada e emergencial (LURIE et al., 2020; TNYT, 2021a).

Plataformas vacinais e vacinas no Brasil

Atualmente, mais de 150 vacinas contra a COVID-19 estão em desenvolvimento, as quais utilizam plataformas tradicionais (com o vírus completo) e plataformas de nova geração (vacinas genéticas, de proteínas virais e de vetor viral) (TNYT, 2021a).

As vacinas de plataformas tradicionais podem ser desenvolvidas através de patógenos completos vivos (enfraquecidos) ou inativados (mortos), cultivados em laboratório e submetidos a alterações térmicas e/ou químicas. Essas alterações são suficientes para permitir que o vírus provoque uma infecção similar a infecção real, porém branda, gerando uma resposta imunológica no indivíduo vacinado (GAVI, 2020a; CDC, 2020b).

As vacinas de vírus enfraquecidos, têm potencial de desencadear uma resposta imune (humoral e celular) contra a partícula vacinal íntegra, à medida que o vírus se multiplica no organismo do indivíduo vacinado. Porém, essas vacinas eventualmente são relacionadas a infecção pós-vacinal, que pode ser resultante de reversão da virulência (em amostra circunstancial) da vacina e/ou de fatores (imunológicos e genéticos) do indivíduo vacinado (SCHATZMAYR, 2003).

Com o intuito de superar os riscos de infecção pós-vacinal, a farmacêutica Codagenix, sediada em Nova York, desenvolveu a vacina COVI-VAC, com base em vírus vivo enfraquecido e sintetizado através das seguintes etapas: 1) o genoma do SARS-CoV-2 foi editado a partir de 283 mutações (*in silico*); 2) um pedaço de DNA contendo o novo genoma editado foi criado e introduzido em células de macaco (*in vitro*); 3) as células de macaco, por sua vez, passaram a produzir vírus mutantes; 4) por fim, os vírus mutantes foram introduzidos em hamsters (*in vivo*), que não desenvolveram a doença, mas que adquiriram imunidade para a infecção (TNYT, 2021b). A Codagenix, única farmacêutica a realizar ensaios clínicos com vacina de vírus vivo contra a COVID-19, iniciou a fase I de testes da COVI-VAC (intranasal e dose única), em janeiro de 2021, no Reino Unido (TNYT, 2021a).

As vacinas de vírus inativados (mortos) são consideradas mais seguras, não havendo o risco de reversão da virulência, mesmo se tratando de indivíduos imunocomprometidos

(GAVI, 2020b). Porém, em contrapartida, elas geram uma menor imunogenicidade, requerendo múltiplas doses para atingir o estabelecimento da memória imunológica (WANG et al., 2020). Como exemplo de vacina de vírus inativado contra a COVID-19, torna-se válido citar a CoronaVac, formalmente nomeada PiCoVacc, desenvolvida pela indústria privada chinesa SINOVAC (TNYT, 2021a).

A CoronaVac age ensinando o sistema imunológico a produzir anticorpos que se ligam a proteínas virais, sobretudo, proteínas de superfície. A vacina foi implementada utilizando como base a amostra do SARS-CoV-2 de um paciente da China (TNYT, 2021a,c). Primeiro, os vírus extraídos do paciente foram cultivados (em grande quantidade) em células renais de macacos e em seguida enfraquecidos com o composto químico beta-propiolactona. Como resultado, o composto desativou os Coronavírus, de modo que, os vírus inativados perderam a capacidade de replicação, mas continuaram com suas proteínas (inclusive a SP-S) intactas. Por fim, foi adicionado aos vírus inativados o composto à base de alumínio (adjuvante), com a função de potencializar a resposta imunológica à vacina (TNYT, 2021c). No Brasil, em julho de 2020, a CoronaVac foi administrada em voluntários (fase III de testes), nos estados de São Paulo, Rio Grande do Sul, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro e Distrito Federal (TNYT, 2021a).

As vacinas desenvolvidas a partir de plataformas de nova geração eliminam a necessidade do uso do patógeno de interesse (Coronavírus), apresentando maior segurança vacinal (VARTAK, 2016). Essas vacinas podem ser classificadas como: vacinas genéticas, quando desenvolvidas a partir de ácido desoxirribonucleico (DNA) e de ácido ribonucleico (RNA); vacinas baseadas em proteínas (contendo a proteína inteira ou partícula proteica do Coronavírus); vacinas de vetor viral (de adenovírus humano e de adenovírus de chimpanzé) (VETTER et al., 2017; WANG et al., 2020).

As vacinas genéticas de DNA são compostas de um plasmídeo bacteriano geneticamente modificado, contendo a sequência genética que codifica o antígeno de interesse, contra o qual uma resposta imune é buscada. Uma vez que o indivíduo é vacinado, o DNA-vacinal adentra o núcleo da célula do receptor da vacina e a célula receptora começa a produzir o antígeno viral. Então, as Células Apresentadoras de Antígenos, expressam, processam e apresentam epítopos do antígeno ao Complexo Principal de Histocompatibilidade de classe I e II, induzindo assim, eficazmente, a imunidade celular no indivíduo vacinado (SAADE e PETROVSKY, 2014). Contudo, uma das desvantagens a respeito das vacinas de DNA, é que essas, precisam adentrar o núcleo da célula hospedeira, ocasionando risco de integração do vetor (bactéria) e consequente mutações no genoma do vacinado (KUTZLER e WEINER, 2008). Para o enfrentamento à COVID-19, as vacinas de DNA, em desenvolvimento, são as seguintes: (INO-4800) da Inovio, (Entos) da Entos Pharmaceuticals e (Symvivo) da canadense Symvivo. Porém, nenhuma dessas vacinas encontra-se em teste no Brasil (TNYT, 2021a).

As vacinas genéticas de RNA, por sua vez, são compostas por ácido ribonucleico mensageiro (mRNA), sintético, envolto em uma capa lipídica, contendo as informações (sequências de nucleotídeos) para a produção da SP-S viral. A vacina de mRNA é considerada segura, pois a tradução do mRNA ocorre no citoplasma celular (ULMER et al., 2012). Todos os seus componentes podem ser produzidos por síntese química, e uma vez que a expressão do antígeno do mRNA é um processo transitório, o risco de integração do

DNA do hospedeiro é desprezível (WANG et al., 2020). Atualmente, encontram-se em testes clínicos, oito vacinas de RNA contra a COVID-19, sendo importante destacar a BNT162b2, implementada pela Pfizer em parceria com a empresa alemã BioNTech. A vacina apresenta uma eficácia superior a 90% e vem sendo testada (Fases II/III) em voluntários no Brasil, nos estados de São Paulo e Bahia, desde julho de 2020 (TNYT, 2021a).

As vacinas baseadas em proteínas virais são: Vírus Like Particles (VLP) e as vacinas de Subunidade Proteica. As VLPs são desenvolvidas a partir de diferentes fragmentos ou proteínas virais inteiras, semelhantes ao vírus e envoltas em nanopartículas de gordura. As vacinas de subunidade proteica são desenvolvidas a partir de um único tipo de proteína viral (por exemplo, proteínas S do SARS-CoV-2), fragmentadas ou inteiras, também envoltas em nanopartículas de gordura (WHO, 2020h; TNYT, 2021a). Nas VLPs e vacinas de subunidade a conformação nativa da proteína mimetiza os aspectos estruturais e antigênicos do patógeno, possibilitando que o sistema imunológico produza os anticorpos protetores correspondentes (VARTAK, 2016; VETTER et al., 2017). Essas vacinas são consideradas seguras, pois não comportam genoma viral e conseqüentemente não são infecciosas. Contra a COVID-19, mais de 25 vacinas de proteínas virais estão em testes clínicos mundialmente, porém, nenhuma no Brasil (TNYT, 2021a).

As vacinas de vetor viral, têm como princípio a utilização de um vírus modificado e inofensivo (o vetor) que carrega o código genético do antígeno de interesse (SP-S viral). As vacinas de vetores virais atuam entrando nas células humanas e fazendo com que essas produzam as proteínas virais de interesse (SP-S do SARS-CoV-2), com conseqüente resposta imunológica (TNYT, 2021a; WANG et al., 2020). Mais de 15 vacinas de vetor viral encontram-se em testes clínicos mundialmente: vacinas desenvolvidas a partir de adenovírus humano (único ou combinados) e vacinas implementadas a partir de adenovírus de chimpanzé (TNYT, 2021a).

As vacinas desenvolvidas a partir de adenovírus humano têm potencial de oferecer segurança, tolerabilidade e imunogenicidade. No entanto, por ser uma vacina que tem como vetor um vírus causador de resfriado comum, indivíduos que ao longo de suas vidas foram acometidos de gripe/resfriado, ou seja, tiveram contato com outro(s) adenovírus humano(s), podem desenvolver um certo grau de imunidade para o vírus vacinal (ACS, 2021). Essa imunidade pode interferir no mecanismo de ação do Sistema imunológico do vacinado, impedindo-o de identificar o vírus (vetor vacinal) como sendo um invasor desconhecido, prejudicando o processo de produção da proteína de interesse, e conseqüente resposta imunológica (TNYT, 2021a; TATSIS e HILDEGUND, 2004).

Por essa razão, algumas plataformas vacinais de adenovírus humano utilizam vetores combinados, visando que o SI do indivíduo vacinado identifique a vacina (de vetores combinados) como um invasor desconhecido (TNYT, 2021a; ACS, 2021). Como exemplo de vacinas de adenovírus humano contra a COVID-19, vale ressaltar a Convidecia (também conhecido como Ad5-nCoV), desenvolvida pela empresa chinesa CanSino Biologics em parceria com o Instituto de Biologia da Academia de Ciências Médicas Militares do país, bem como a vacina Sputnik V, produzida pelo Gamaleya Research Institute, a partir de uma combinação dos adenovírus Ad5 e Ad26 (TNYT, 2021a).

Em contrapartida, situação oposta ocorre com as vacinas produzidas a partir de vetor

de Adenovírus de Chimpanzé (ChAd) (FENAD, 2021). Uma vez que a vacina utiliza um vetor, vírus causador de resfriado em chimpanzé, a possibilidade de haver imunidade cruzada por parte do indivíduo torna-se quase nula (FOLEGATTI et al., 2019; TNYT, 2021d). Além disso, o adenovírus de chimpanzé desempenha um papel adicional, induzindo o SI humano a uma reação mais potente, quando comparada à resposta gerada pela administração de uma vacina de adenovírus humano ou de uma vacina isolada, apenas com a sequência genética de interesse (FENAD, 2021).

ChAdOx1

A vacina ChAdOx1-nCoV-19, desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com o laboratório AstraZeneca, emergiu do vetor de adenovírus de chimpanzé Y25. O ChAd Y25 passou por modificações genéticas que resultaram em um clone molecular do vírus, ChAdY25-E, denominado ChAdOx1 e atualmente renomeado AZD1222 (FOLEGATTI et al., 2020a; DICKS et al., 2012). Sendo assim, para elucidar quaisquer dúvidas referentes a denominação ChAdOx1, essa, indica o vírus (ChAd Y25) (DICKS et al., 2012), a metodologia/tecnologia vacinal (plataforma ChAdOx1) (FOLEGATTI et al., 2020a) e a vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford (vacina ChAdOx1 ou AZD1222) (TNYT, 2021a, d).

As vacinas produzidas a partir da plataforma ChAd apresentam excelentes perfis de segurança e imunogenicidade em humanos, conforme demonstrado em ensaios clínicos, contra diversas infecções, como: malária, imunodeficiência humana (HIV), tuberculose (TB), gripe (vírus influenza), hepatite C (VHC), ebola, MERS-CoV (com a vacina ChAdOx1-MERS) e, atualmente, contra o SARS-CoV-2 (com a vacina ChAdOx1-nCoV-19) (EWER et al., 2016; DICKS et al., 2012; FOLEGATTI et al., 2020a).

Assim que o código genético do SARS-CoV-2 foi divulgado, os pesquisadores imediatamente adaptaram a plataforma ChAdOx1-MERS (vacina ChAdOx1 contendo a SP-S do MERS-CoV) para desenvolver a ChAdOx1-nCoV-19 (vacina contendo a SP-S do SARS-CoV-2) (FOLEGATTI et al., 2020a, b). A vacina tem como princípio a utilização de um vetor ChAd (adenovírus de chimpanzé) deficiente em replicação, que não pode reproduzir-se no corpo humano, mas o material genético do Coronavírus, inserido no vetor, transmite instruções para que a célula hospedeira produza a SP-S do Coronavírus (HASSAN et al., 2020; CTR, 2020).

O mecanismo de desenvolvimento e de ação da vacina ChAdOx1-nCoV-19 segue as etapas: 1) um fragmento do DNA do SARS-CoV-2 (contendo o gene codificador da SP-S do Coronavírus) é inserido no ChAd, resultando na vacina ChAdOx1; 2) uma vez que o indivíduo é imunizado, o ChAd vacinal libera o fragmento do DNA do SARS-CoV-2 no núcleo celular da pessoa vacinada, possibilitando a síntese do mRNA do SARS-CoV-2; 3) em seguida, o mRNA deixa o núcleo, migrando para os ribossomos (situados no citoplasma), local onde ocorre processamento e a montagem das SP-Ss do SARS-CoV-2; 4) como resultado, as SP-Ss virais são identificadas como estranhas pelo SI humano, o qual induz a formação de anticorpos contra a proteína SP-S do Coronavírus, protegendo o indivíduo de uma infecção futura (TNYT, 2021d; CTA; 2020).

De acordo com a literatura, a plataforma ChAdOx1 tem potencial de induzir uma resposta imunológica humoral e celular, aumentando a taxa de proteção após a segunda

dose. Ensaios clínicos e pré-clínicos com as vacinas ChAdOx1-MERS e ChAdOx1-nCoV-19, utilizando murídeos, suínos, primatas não humanos (PNH) e humanos, demonstraram que as vacinas possuem grau satisfatório de segurança, oferecendo proteção para a COVID-19 (FOLEGATTI et al., 2020a, b; MUNSTER et al., 2017; ALHARBI et al., 2017; GRAHAM et al., 2020; DOREMALEN et al., 2020b) (**Figura 6**).

Referência	Vacina	Participante	Tamanho da amostra	Período dos ensaios em dias	Desfecho
N. van Doremalen et al., 2020b	ChAdOx1 nCoV-19	PNH	12	63	Proteção para pneumonia
Simon P. Graham et al., 2020	ChAdOx1 nCoV-19	Murídeo	13	49	Produção de anticorpos
		Suíno	6	42	Aumento da resposta imunológica após 2º dose
Referência	Vacina	Participante	Tamanho da amostra	Período dos ensaios em dias	Desfecho
Naif Khalaf Alharbi et al., 2017	ChAdOx1 MERS	Murídeo	06	42	Promoção de imunidade celular
<i>Vincent J Munster et al., 2017</i>	ChAdOx1 MERS	Murídeo	10	65	Proteção da infecção mesmo após administração de dose viral letal
Referência	Vacina	Participante	Tamanho da amostra	Período dos ensaios em dias	Desfecho
Pedro M. Folegatti et al., 2020a	ChAdOx1 MERS	Humanos	19	365	Segurança vacinal Promoção de resposta imunológica humoral e celular
Pedro M. Folegatti et al., 2020b	ChAdOx1 nCoV-19	Humanos	543	Em andamento	Promoção de resposta imunológica humoral e celular

Figura 6 Resumo de principais ensaios pré-clínicos e clínicos com as vacinas ChAdOx1-MERS e ChAdOx1-nCoV-19

Fonte: Quadro elaborado por Alcântara AMAC; Barros IAB; Prazeres LPS; Barros IB; Maia MMD and Souza PRE. Dados extraídos a partir das referências citadas acima.

Portanto, os resultados acima inferem que a plataforma ChAdOx1 é ideal para o desenvolvimento de vacinas contra CoVs emergentes, como o SARS-CoV-2 (FOLEGATTI et al., 2020a, b; MUNSTER et al., 2017; ALHARBI et al., 2017; GRAHAM et al., 2020; DOREMALEN et al., 2020b).

DISTRIBUIÇÃO DE VACINAS

Para a disponibilização de uma vacina, os órgãos reguladores de cada país revisam os resultados dos ensaios vacinais, promovem estratégias para a fabricação e determinam a aprovação da vacina (HAN, 2015). Porém, ante a urgência da COVID-19, alguns países optaram por diferentes implementações de desenvolvimento, como fases combinadas de testes (fases I/II; fases II/III) e aprovação (limitada, antecipada e emergencial) de vacinas. Dessa maneira, diferentes países iniciaram o processo de vacinação contra a COVID-19 desde o ano de 2020, dentre os quais, a Rússia, China, EUA, Kuwait, Mexico, Singapura, Canadá e Arábia Saudita (TNYT, 2021a).

No Brasil, o início do ano de 2021 está sendo marcado pela administração de duas vacinas: A vacina CoronaVac, que vem sendo produzida pelo instituto Butantan (sede em São Paulo), com matéria prima da indústria privada chinesa SINOVAC (TNYT, 2021a) e a ChAdOx1-nCoV-19, que ainda não está em processo de produção no território nacional, devido a falta da matéria prima, ingrediente farmacêutico ativo (IFA), sendo importada da Índia. Ambas as vacinas, estão sendo administradas mediante autorização emergencial. Por não haver vacinas em quantidade suficiente para toda a população brasileira, critérios de prioridades estão sendo estabelecidos, de acordo com as autoridades de cada Unidade da Federação (TNYT, 2021a, BRASIL, 2021).

MEDIDAS PROTETIVAS VERSUS IMPACTO NA ECONOMIA

Como medidas protetivas, tentando desacelerar a propagação viral, até que sejam disponibilizadas vacinas em âmbito global, as autoridades de saúde e governamentais têm recomendado intervenções não-farmacológicas, como o distanciamento e o isolamento social (CDC, 2020c; UN, 2020).

As recomendações de distanciamento social envolvem orientações de afastamento físico e maior atenção aos hábitos de higiene e comportamentais. O Centers For Disease Control and Prevention (CDC) recomenda que as pessoas: evitem aglomerações, típicas de locais como restaurantes, academias e cinemas; mantenham-se a aproximadamente dois metros de distância de outras pessoas; usem máscara em ambientes públicos e quando estiverem perto de pessoas que não convivem na mesma casa; lavem as mãos várias vezes ao dia ou, na impossibilidade, utilizem álcool 70%, bem como observem os cuidados de etiqueta ao espirrar ou tossir (CDC, 2020c).

As recomendações de isolamento social, no contexto da COVID-19, são fundamentadas em decretos governamentais de implementação de bloqueio total (*do Inglês, lockdown*) e bloqueio parcial (*do Inglês, shutdown*) (BRASIL, 2020q, r, s).

- No bloqueio total, todas as entradas de um perímetro isolado (desde um pré-

dio até um país inteiro) são bloqueadas por agentes de segurança e ninguém tem permissão para entrar ou sair. Ainda, o descumprimento do decreto, pode resultar em multa e prisão, conforme o teor estabelecido (BRASIL, 2020r).

- No bloqueio parcial ocorre a suspensão/redução de algumas atividades e serviços, dentre os quais, transporte público, sistema de educação, instituições públicas e privadas entre outros (BRASIL, 2020q, r, s).

No entanto, as intervenções não-farmacológicas de distanciamento e isolamento sociais, essenciais para reduzir o número de infecções pelo SARS-CoV-2 e desafogar o sistema de saúde, inevitavelmente, desencadeiam um impacto negativo na economia mundial, limitando e até mesmo cessando o fluxo de produtos e serviços da economia (SOUZA, 2020).

O saldo do impacto dessas intervenções, resulta em queda nas importações e exportações de produtos, retração da atividade industrial, inflação, redução de salário e renda, desemprego, queda na arrecadação de impostos, dentre outros (IBD, 2020). Conseqüentemente, alguns setores da indústria, do comércio e da prestação de serviço, precisam recorrer a programas de apoio monetário, enquanto a população torna-se cada vez mais suscetível às ações de políticas públicas, especialmente no âmbito da assistência financeira e da saúde (AHAMED et al., 2020; PS, 2020).

À medida em que o SARS-CoV-2 se dissemina, o sistema de saúde fica sobrecarregado, desencadeando uma necessidade de medidas restritivas mais rigorosas, de modo que a economia cursa estagnada ou em refração. Por essas razões, o combate à pandemia é essencial para a recuperação da economia. É de competência das autoridades governamentais elaborar e executar estratégias protetivas e prover recursos, como leitos hospitalares, testes e tratamento para a população e para os profissionais de saúde (BRASIL, 2020t). Nesse contexto, omissões, desinformações ou evidências ignoradas pelas autoridades médicas/governamentais podem agravar o curso da pandemia e conseqüentemente dos impactos econômicos (KOLIFARHOOD et al., 2020).

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Desenvolver uma revisão de literatura contemplando os seguintes conteúdos: os aspectos históricos e epidemiológicos da COVID-19; o ciclo do SARS-CoV-2 e patogenia da COVID-19; a transmissão viral e os aspectos clínicos da doença; o diagnóstico e potenciais tratamentos; o desenvolvimento de vacinas; as medidas protetivas adotadas e o impacto da COVID-19 na economia mundial.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elencar os eventos históricos e epidemiológicos referentes a COVID-19;
- Descrever o ciclo do SARS-CoV-2 e seus efeitos na patogênese da COVID-19;
- Investigar os meios de transmissão viral, a sintomatologia e a administração de potenciais tratamentos para a COVID-19;
- Investigar o desenvolvimento e administração das vacinas candidatas, em teste no Brasil;
- Analisar as medidas protetivas adotadas contra a COVID-19 e ao impactos da COVID-19 na economia mundial.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no que foi apresentado, a pesquisa alcançou seus objetivos ao reunir diversos conteúdos de interesse médico/científico, relacionados ao SARS-CoV-2 e às consequências da pandemia da COVID-19 na economia mundial. A pesquisa revelou que, sendo o SARS-CoV-2 um vírus novo, ao qual as pessoas não têm imunidade, acredita-se que toda população humana está suscetível à infecção e à COVID-19. Essa susceptibilidade contribui para o aumento do número de casos da doença e de óbitos, confirmando a necessidade de implementação de medidas restritivas, que conseqüentemente geram um impacto negativo nos setores da economia em âmbito local e mundial. Revelou também, que em resposta à pandemia causada pela COVID-19, a comunidade científica engajou-se no desenvolvimento de vacinas, numa celeridade sem precedentes, de modo que diferentes plataformas vacinais vêm sendo utilizadas, dentre as quais, a ChAdOx1, plataforma adaptada da vacina ChadOx1-MERS-CoV para ChAdOx1-nCoV-19. O presente estudo conclui que conhecimentos prévios sobre a plataforma ChAdOx1-MERS, contribuíram para o desenvolvimento da vacina ChAdOx1-nCoV-19, e que o combate à pandemia é essencial para a recuperação da economia global, sendo necessário a implementação de medidas protetivas e de subsídios governamentais até que vacinas sejam disponibilizadas universalmente.

REFERÊNCIAS

- ACS - American Chemical Society. **Adenoviral vectors are the new COVID-19 vaccine front-runners. Can they overcome their checkered past?** Washington, DC: ACM, 2021. Disponível em: Adenoviral vectors are the new COVID-19 vaccine front-runners. Can they overcome their checkered past? (acs.org). Acesso em: 20 de Jan. 2021.
- AHAMED, F. et al. Why inequality could spread COVID-19. **The Lancet**, v.5, n.5, p.240, 2020.
- ALBUQUERQUE, L. P.; SILVA, R. B.; ARAÚJO, R.M.S. COVID-19: origin, pathogenesis, transmission, clinical aspects and current therapeutic strategies. **Rev Pre Infec e Saúde**, v.6, p.10432, 2020.
- ALHARBI, N.K. et al. ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice. **Vaccine** v. 35, n.30, p.3780–3788, 2017.
- AI-KASSMY, J. ; PEDERSEN, J.; KOBINGER G. Viruses Vaccine Candidates against Coronavirus Infections. Where Does COVID-19 Stand? **Viruses**, v.12, n.8, p.861,2020.
- ALLAM, Z. The First 50 days of COVID-19: A Detailed Chronological Timeline and Extensive Review of Literature Documenting the Pandemic - Surveying the Covid-19 Pandemic and its Implications. **NCBI**, p. 1–7, 2020.
- ANDERSEN, K. G. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nat. Med**, v.26, p.450–452, 2020.
- ANAND, K. et al. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. **Science**, v.300, n.5626, p.1763–1767, 2003.
- BÁEZ-SANTOS, Y. M.; SARAH, E. S.; MESECAR, A.D. The SARS-Coronavirus papain-like protease: Structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. **Antiviral Res**, v.115, p. 21–38, 2015.
- BELOUZARD, S. Mechanisms of Coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. **Viruses**, v.4, p.1011–1033, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **COVID-19 Uso da cloroquina dependerá de médico e paciente**. Brasília, DF: 2020a. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/05/uso-da-cloroquina-dependera-de-medico-e-paciente-diz-ministerio-da-saude>. Acesso em: 11 de dez. 2020.
- BRASIL. UNA-SUS. **Sete Coronavírus que causam doenças em humanos**. Brasília, DF: 2020b. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/markdown/111>. Acesso em 03 de jan. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Resposta nacional e internacional de enfrentamento ao novo Coronavírus**. Brasília, DF: 2020c. Disponível em: <https://Coronavirus.saude.gov.br/linha-do-tempo/>. Acesso em: 28 de dez. 2020.
- BRASIL. UNA-SUS. **Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus**. Brasília, DF: 2020d. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-Coronavirus>. Acesso em: 12 de dez. 2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL - Coronavírus COVID-19**. Ministério da Saúde. Brasília, DF: 2020e. Disponível em: [boletim_epidemiologico_covid_40-1.pdf](#). Acesso em: 15 de Jan. 2021.

BRASIL. Guia de Vigilância Epidemiológica - Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. **Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios**. Ministério da Saúde. Brasília, DF: 2020f. Disponível em: https://Coronavirus.ceara.gov.br/wp-content/uploads/2020/04/guia_de_vigilancia_2020.pdf.pdf. Acesso em: 29 de Jul. 2020.

BRASIL. Secretaria de vigilância em saúde. **Ficha de Síndrome Gripal**. Ministério da Saúde. Brasília, DF: 2020g. Disponível em: <http://www.saude.pa.gov.br/arquivos/LACEN/dbm/outras-fichas/FICHA%20DE%20S%C3%8DNDROME%20GRIPAL.pdf>. Acesso em: 16 de Nov. 2020.

BRASIL. SIVEP Gripe - Sistema de informação de vigilância epidemiológica da gripe, ficha de registro individual. **Casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizado**. Brasília, DF, 2020h. Disponível em: https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/ae90fa8f-3e94-467e-a33f-94adbb66edf8/resource/54a46c6d-e0b5-40b7-8b74-85450d22ace3/download/ficha-srag-final-27.07.2020_final.pdf. Acesso em: 16 de Nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Definição do caso e notificação**. Brasília, DF: 2020i. Disponível em: <https://Coronavirus.saude.gov.br/definicao-de-caso-e-notificacao>. Acesso em: 15 de dez. 2020.

BRASIL. Ministério da saúde. **Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV)**. Brasília, DF: 2020j. Disponível em: <https://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-Coronavirus.pdf>. Acesso em: 22 de Dez. 2020.

BRASIL. Ministério da saúde. **Sobre a doença do novo Coronavírus**. Brasília, DF: 2020k. Disponível em: <https://Coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>. Acesso em: 18 de Dez. 2020.

BRASIL. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). **Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (Covid-19) na Atenção Primária à Saúde**. Versão 9. Brasília, DF: 2020l. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1095920/20200504-protocolomanejo-ver09.pdf>. Acesso em: 12/12/2020.

BRASIL. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). **Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (Covid-19) na Atenção Primária à Saúde**. Versão 7. Brasília, DF: 2020m. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1095920/20200504-protocolomanejo-ver09.pdf>. Acesso em: 12 de dez. 2020.

BRASIL. Ministério da economia instituto nacional da propriedade industrial. **REMDESIVIR: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes depositados no INPI**. Brasília, DF: 2020n. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Textos/Estudo3_Remdesivir.pdf. Acesso em: 15 de nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19**. Brasília, DF: 2020o. Disponível em: <https://portalquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/21/Nota-informativa---Orienta---es-para-manuseio-medicamentoso-precoce-de-pacientes-com-diagn--stico-da-COVID-19.pdf>. Acesso em: 12 de Jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Utilização de plasma convalescente para tratamento de COVID-19. Brasília, DF: 2020p.** Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096174/plasmaconvalescente-covid19.pdf>. Acesso em: 08 de Dez. 2020.

BRASIL. Conselho Nacional da Saúde. **Recomendações conselho nacional de saúde.** Ministério da Saúde. Brasília, DF: 2020q. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/recomendacoes-cns/1163-recomendac-a-o-n-036-de-11-de-maio-de-2020>. Acesso em: 08 de ago. 2020.

BRASIL. Procuradoria Geral do Estado. **Coronavírus: descumprimento de decreto terá consequência civil e penal.** Brasília, DF: 2020r. Disponível em: <https://www.procuradoria.go.gov.br/noticias/2851-coronav%C3%ADrus-descumprimento-de-decreto-ter%C3%A1-consequ%C3%AAncia-civil-e-penal.html>. Acesso em: 08 de ago. 2020.

BRASIL. UNIVERSIDADE ABERTA DO SUS (UNA-SUS) - UFMA. Estratégias de prevenção e controle da COVID-19. In: UNIVERSIDADE ABERTA DO SUS - UFMA. **Curso O novo Coronavírus e a COVID-19.** São Luís: Junho, 2020s.

BRASIL. Constituição federal. **Seção II – da Saúde.** Brasília, DF: 2020t. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_sus20anos/20anossus/legislacao/constituicaoefederal.pdf. Acesso em: 03 de Jan. 2020.

BRASIL. Secretaria do Estado de Comunicação do DF. Ministério da Saúde altera grupos prioritários para vacinação da Covid. Brasília, DF: 2021. Disponível em: <https://www.agenciabrasilia.df.gov.br/2021/01/14/ministerio-da-saude-altera-grupos-prioritarios-para-vacinacao-da-covid/>. Acesso em: 28 de Jan. 2021.

CANRONG, W. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. **Acta Pharmaceutica Sinica**, v.10, n.5, p.766-788, 2020.

CDC – Centers For Disease Control and Prevention. **About COVID-19.** Atlanta, Geórgia: CDC, 2020a. Disponível em: <https://www.cdc.gov/Coronavirus/2019-ncov/cdcresponse/about-COVID-19.html>. Acesso em: 08 de Dez. 2020.

CDC - Centers For Disease Control and Prevention. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): interim guidance for rapid antigen testing for SARS-CoV-2.** Atlanta, Geórgia: CDC, 2020b. Disponível em: <https://www.cdc.gov/Coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>. Acesso em: 10 de DEZ. 2020.

CDC - Centers For Disease Control and Prevention. **How to Protect Yourself & Others.** Atlanta, Geórgia: CDC, 2020c. Disponível em: <https://www.cdc.gov/Coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>. Acesso em: 02 de Jan. 2020.

CDC - Centers For Disease Control and Prevention. **Understanding How COVID-19 Vaccines Work.** Atlanta, Geórgia: CDC, 2020d. Disponível em: https://www.cdc.gov/Coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2FCoronavirus%2F2019-ncov%2Fvaccines%2Fabout-vaccines%2Fhow-they-work.html. Acesso em: 15 de Jan. 2021.

CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel Coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v.395 n.10223, p.507-513, 2020.

CHUNQIN, L. et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT PCRorCT. **European Journal of Radiology**, v.126, n.10, p.89-91, 2020.

CTR - Clinical Trials Registry. **A Study of a Candidate COVID-19 Vaccine (COV001)**. England, UK: CTR, 2020. National Library of Medicine. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324606>. Acesso em: 21 de Mar. 2020.

CTA - Clinical Trials Arena. **University of Oxford starts enrolment for Covid-19 vaccine trial**. England, UK: CTR, 2020. National Library of Medicine. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/oxford-university-covid-19-vaccine-trial/>. Acesso em: 04 de Jul. 2020.

CORRÊA, M. C. D. V.; VILARINHO, L.; BARROSO, G. B. W. Controvérsias em torno do uso experimental da cloroquina / hidroxicloroquina contra a Covid-19: “no magic bullet”. **Physis**, v.30, n.2, 2020.

DOREMALEN, V.N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **N. Engl. J. Med**, v.382, p.1564-1567, 2020a.

DOREMALEN, V.N. et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. **Nature**, v.586, p. 578–582, 2020b.

DICKS, M.D.J et al. A Novel Chimpanzee Adenovirus Vector with Low Human Seroprevalence: Improved Systems for Vector Derivation and Comparative Immunogenicity, **PLoS ONE**, v. 7, p.7- 40385, 2012.

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. General background - COVID-19. Solna, Suécia: ECDC, 2020a. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/Coronaviruses> . Acesso em 07 de Set. 2020.

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. **Transmission of COVID-19**. Solna, Suécia: ECDC, 2020b. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/transmission>. Acesso em: 02 de Jan. 2021.

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. **Clinical characteristics of COVID-19**. Solna, Suécia: ECDC, 2020c. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical>. Acesso em: 03 de Fev. 2021.

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. **Cluster of Pneumonia Cases Associated With Novel Coronavirus – Wuhan, China - 2019**. Solna, Suécia: ECDC, 2020d. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-cluster-pneumonia-cases-associated-novel-Coronavirus-wuhan-china-2019>. Acesso em: 15 de Jan. 2020.

EWER, K.J. et al. Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. *Curr. Opin. Immunol*, v. 41, p.47–54, 2016.

FENAD – Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes. **COVID-19: como funcionam as vacinas de vetores virais**. São Paulo-SP: FENAD, 2021. Disponível em: <https://fenad.org.br/covid-19-como-funcionam-as-vacinas-de-vetores-virais/>. Acesso em 16 de Jan. 2021.

FOLEGATTI, P.M. et al. Safety and Immunogenicity of a Novel Recombinant Simian Adenovirus ChAdOx2 as a Vectored Vaccine. **Vaccine (Basel)**, v. 7, n. 2, p. 40, 2019.

FOLEGATTI, P.M. et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 396, n.10249, p. 467-478, 2020a.

FOLEGATTI, P.M. et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome Coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. **The Lancet**, v. 20, n. 7, p. 816-826, 2020b.

FRANCÉS-MORRIS, A. et al. Has Ivermectin Virus-Directed Effects against SARS-CoV-2? Rationalizing the Action of a Potential Multitarget Antiviral Agent. **ChemRxiv**. Preprint. V.1, 2020.

GALVÃO, T.F.; SOUZA, T. A. P.; HARRAD D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiol. Sev. Saúde**, v.24, p.2, 2015.

GAVI. The Vaccine Alliance. **There are four types of COVID-19 vaccines: here's how they work**. Genebra, Suíça: GAVI, 2020a. Disponível em: <https://www.gavi.org/vaccineswork/there-are-four-types-covid-19-vaccines-heres-how-they-work>. Acesso em: 03 de Jan. 2021.

GAVI. The Vaccine Alliance. **What are whole virus vaccines and how could they be used against COVID-19?** Genebra, Suíça: GAVI, 2020b. Disponível em: <https://www.gavi.org/vaccineswork/what-are-whole-virus-vaccines-and-how-could-they-be-used-against-covid-19>. Acesso em: 03 de Jan. 2020.

GRAHAM, S.P. et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. **NPJ Vaccines**, v. 5, p.1, 2021.

GUARNER, J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19. **Am J Clin Pathol**, v.153, n. 4, p. 420–421, 2020.

HAIBO, Z. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Med**, v. 46, n. 4, p.586-590, 2004.

HAMMING, I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS Coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **J Pathol**, v. 203, n. 2, p. 631-37, 2004.

HAN, S. Clinical vaccine development. **Clin Exp Vaccine**, v. 4, n. 1, p. 46–53, 2015.

HASSAN, A.O. et al. A Single-Dose Intranasal ChAd Vaccine Protects Upper and Lower Respiratory Tracts against SARS-CoV-2. **Cell**, v.183, n.1, p.169-184, 2020.

HELMY, Y.A. et al. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. **J Clin Med**, v. 9, n. 4, p. 1225, 2020.

HUI, L. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. **Lancet**, v. 395, n. 10235, p. 1517-1520, 2020.

HUSSAIN, M. et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. **J Med Virol**, v. 92, p.1580–1586, 2020.

HUSSIN, A.R. e SIDDAPPA N.B. The epidemiology and pathogenesis of Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **J Autoimmun**, v.109, p.102433, 2020.

IBDSR – Instituto Belisario Dominguez Senado de la República. **Posibles efectos del Coronavirus en la economía mundial**. Ciudad de México: IBD, 2020. Disponível em: http://bibliodigitalibd.senado.gob.mx/bitstream/handle/123456789/4805/1%20Publicacion%20NE_Coronavirus_10032020.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 20 de Nov. 2020.

JIN, Y. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. **Viruses**, v. 12, p. 372, 2020.

KOLIFARHOOD, G. et al. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. **Arch Acad Emerg Med**, v. 8, n. 1, p. 41, 2020.

KOVSKI, P. V. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* . <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>. 2020.

KUTZLER, M. A.; WEINER, D. B. DNA vaccines: ready for prime time? **Nat Rev Genet**, v. 9, n.10, p. 776–788, 2008.

LAI, M. M.; PERLMAN, S.; ANDERSON, L. Coronaviridae. In: Knipe D.M., Howley P.M., editors. *Fields Virology*. Volume 1. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA: 2007; 1305–1318.

LAN, L.; XU, D.; YE, G. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. **JAMA**, v. 323, n. 15, p. 1502-1503, 2020.

LIPPI, G. et al. Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in Coronavirus disease 2019 (COVID-19)? **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 58, p.9, 2020.

LIU, Y. et al. Aerodynamic characteristics and RNA concentration of SARS-CoV-2 aerosol in Wuhan hospitals during COVID-19 outbreak. **Nature**, v. 582, p.557–560, 2020.

LONG, Q. X. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. **Nat Med**, v. 26, p. 845–848, 2020.

LOTFI, M.; MICHAEL, R. H.; REZAEIF, N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. **Clin Chim Acta**, v.508, p. 254–266, 2020.

LU, et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta-analysis. **J Infect**, v. 81, n. 4, p.:18–25, 2020.

LUNDSTROM, K. et al. The Importance of Research on the Origin of SARS-CoV-2. **Viruses**, v. 12, n 11, p. 1203, 2020.

LURIE, N. et al. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. **N Engl J Med**, v. 382, p.1969-1973, 2020.

MACHHI, J. et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. **J Neuroimmune Pharmacol**, v.1, p.28, 2020.

MATTAR, S. V.; GONZÁLEZ, M. T. Zoonotic emergence of Coronavírus: a potential public risk for Latin America. **Rev. MVZ Cordoba**, v. 23, p3, 2018.

MEHRA, M. D. et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. **The Lancet**, v. 6736, n. 20, p. 31180-6, 2020.

MENEZES, M. E.; LIMA, L. M.; MARTINELLO, F. *Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 by real time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)*. **Revis. Bras. De Análises Clínicas**. v. 52, n. 2, p. 105-209, 2020.

MUNSTER, V.J. et al. Protective efficacy of a novel simian adenovirus vaccine against lethal MERS-CoV challenge in a transgenic human DPP4 mouse model. **NPJ Vaccines**, v. 2, p. 1, 2017.

MUHAMMAD, A. B. The COVID-19 Intubation and Ventilation Pathway (CiVP): a Commentary. **Arch Acad Emerg Med**, v. 8, n. 1, p. 37, 2020.

NIH – National Institutes of Health. **COVID-19 Treatment Guidelines**. Bethesda, Maryland: NIH, 2020a. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/sars-cov-2-testing/>. Acesso em: 12 de Dez. 2020.

NIH – National Institutes of Health. **Remdesivir**. Bethesda, Maryland: NIH, 2020b. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir/>. Acesso em: 12 de Jan. 2021.

NIH – National Institutes of Health. **Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection**. Bethesda, Maryland: NIH, 2020c. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>. Acesso em: 18 de Dez. 2020.

NIH – National Institutes of Health. **Testing for SARS-CoV-2 Infection**. Bethesda, Maryland: NIH, 2020d. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/sars-cov-2-testing/>. Acesso em: 18 de Dez. 2020.

NIH – National Institutes of Health. **Immune-Based Therapy Under Evaluation for Treatment of COVID-19**. Bethesda, Maryland: NIH, 2020e. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/>. Acesso em: 20 de Ago. 2020.

NIH – National Institutes of Health. **Convalescent Plasma**. Bethesda, Maryland: NIH, 2020f. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/blood-derived-products/convalescent-plasma/>. Acesso em: 20 de Dez. 2020.

NIH – National Institutes of Health. **Treatment Guide**. Bethesda, Maryland: NIH, 2020g. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/blood-derived-products/>. Acesso em: 22 de Dez. 2020.

OU, X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nature Communications**, v. 11, n. 1620, 2020.

PAN, F. et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel Coronavírus (COVID-19) pneumonia. **Radiology**, v. 295, n.3, 2020.

PS – Project Syndicat. Coronavírus and the Global Economy. **New York: The World's opinion page**. 2020. Disponível em: <https://www.project-syndicate.org/commentary/Coronavírus-global-economy-lack-of-american-leadership-by-simon-johnson-2020->

02?barrier=accesspaylog. Acesso em: 03 de Jul. 2020.

RUCH, T. R.; MACHAMER, C. E. et al. The Coronavirus E protein: assembly and beyond. **Viruses**, v. 4, n. 3, p. 363–382, 2012.

SAADE, F.; PETROVSKY, N. Technologies for enhanced efficacy of DNA vaccines. **Expert Review of Vaccines**, v. 22, n. 2, p. 189-209, 2014.

SANTERRE, M. et al. Why do SARS-CoV-2 NSPs rush to the ER? **J Neurol**, v. 1, p. 1–10, 2020.

SCHATZMAYR, H. G. Novas perspectivas em vacinas virais. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*, v. 10, n.2, 2003.

SCHOEMAN, D. et al. Coronavirus envelope protein: current knowledge. **Virology**, v. 16, p. 69, 2019.

SHANG, J. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 117, n. 21, p. 11727-11734, 2020.

SINGER, M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, p. 801-810, 2016.

SNIJDER, E. J. et al. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-Coronavirus, an early split-off from the Coronavirus group 2 lineage. **J. Mol. Biol**, v. 331, n. 5, p. 991-1004, 2003.

SOUZA, C. D. F. War economy and the COVID-19 pandemic: Inequalities in stimulus packages as an additional challenge for health systems. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 53, 2020.

TNYT – The New York Times. **Coronavirus Vaccine Tracker**. New York, EUA: TNYT, 2021a. Disponível em: Covid-19 Vaccine Tracker Updates: The Latest - The New York Times (nytimes.com). Acesso em: 15 de Jan. 2021.

TNYT – The New York Times. **What if the First Coronavirus Vaccines Aren't the Best?** New York, EUA: TNYT, 2021b. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2020/08/27/health/covid-19-vaccines.html>. Acesso em: 27 de Jan. 2021.

TNYT – The New York Times. **How the Sinovac Vaccine Works**. New York, EUA: TNYT, 2021c. Disponível em: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/sinovac-covid-19-vaccine.html>. Acesso em: 27 de Jan. 2021.

TNYT – The New York Times. **How the Oxford-AstraZeneca Vaccine Works**. New York, EUA: TNYT, 2021d. Disponível em: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine.html>. Acesso em: 26 de Jan. 2021.

ULMER, J. B. et al. RNA-based vaccines. **Vaccine**, v. 30, p.4414–8, 2012.

UNIPROT – Universal Protein resource. **UniProtKB P0DTC9 (NCAP_SARS2)**. Washington, DC: 2021. Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprot/P0DTC9>. Acesso em: 06 de Jul. 2020.

UN – United Nation. **Toxic lockdown culture’ of repressive Coronavirus measures hits most vulnerable.** Nova York: UN, 2020. Disponível em: <https://news.un.org/en/story/2020/04/1062632>. Acesso em:08 de Ago. 2020.

US - UNITED STATES. **Vaccine Development, Testing, and Regulation.** Philadelphia: US, 2020. Disponível em: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation>. Acesso em: 20 de Dez. 2020.

TATSIS N.; HILDEGUND, C.J. Adenoviruses as vaccine vectors. **Molecular Therapy**, v. 10, n. 4, P.616-629, 2004.

VARTAK, A.; SUCHECK, S. J. Recent Advances in Subunit Vaccine Carriers. **Vaccines Basel**, v. 4, n. 2, p.12, 2016.

VETTER, V. et al. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. **ANN MED**, v. 50, n. 2, p.110-120, 2017.

WANG, J. et al. The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, n. 6, p. 225, 2020.

WHO – World Health Organization. **Naming the Coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it.** Genebra, Suíça: WHO, 2020a. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-Coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-Coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Acesso em: 01 de Jun. 2020.

WHO – World Health Organization. **Coronavirus disease (COVID-19): Herd immunity, lockdowns and COVID-19.** Genebra, Suíça: WHO, 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/herd-immunity-lockdowns-and-covid-19>. Acesso em: 01 de Jul. 2020.

WHO – World Health Organization. **Middle East respiratory syndrome Coronavirus (MERS-CoV) – The Kingdom of Saudi Arabia.** Genebra, Suíça: WHO, 2020c. Disponível em:<<https://www.who.int/csr/don/24-february-2020-mers-saudi-arabia/en/>>. Acesso em 03 de Dez. 2020.

WHO – World Health Organization. **Listings of WHO’s response to COVID-19.** Genebra, Suíça: WHO, 2020d. Disponível em:<<https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>>. Acesso em: 12 de Dez. 2020.

WHO – World Health Organization. **Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report – 10.** Genebra, Suíça: WHO, 2020e. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/Coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2. Acesso em: 03 de Jan. 2021.

WHO – World Health Organization. **World Health Organization Naming the Coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it.** Genebra, Suíça: WHO, 2020f. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-Coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-Coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Acesso em: 03 de Jan. 2021.

WHO – World Health Organization. **Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 1 April 2020.** Genebra, Suíça: WHO, 2020g. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---1-april-2020>>. Acesso em: 22 de Jun. 2020.

WHO – World Health Organization. **SUBUNIT VACCINES**. Genebra, Suíça: WHO, 2020h. Disponível em: <https://vaccine-safety-training.org/subunit-vaccines.html>. Acesso em: 03 de Jan. 2021.

WORLDOMETERS. Real time world statistics. **COVID-19 CORONAVÍRUS PANDEMIC**. Dover, Delaware: 2021. Disponível em: <https://www.worldometers.info/Coronavírus/>. Acesso: 31 de Dez. 2020.

XIAOWEI, L. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 10, n. 2, p.102-108, 2020.

YANG, X. et al. Proteolytic processing, deubiquitinase and interferon antagonist activities of Middle East respiratory syndrome Coronavirus papain-like protease. **J Gen Virol**, v. 95, p. 614–626, 2014.

ZHANG, W. et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implications of multiple shedding routes. **Emerg. Microbes Infect**, v. 9, n. 1, p.386-9, 2020.

ZHENG, J. SARS-CoV-2: An Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. **International journal of biological sciences**, v. 16, n.10, p.1678-85, 2020.

ANEXO

ANEXO A- TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO PARA O TRATAMENTO COM CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA.

ANEXO A – MODELO DE TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO

Termo de Ciência e Consentimento

Hidroxicloroquina/Cloroquina em associação com Azitromicina para COVID 19

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), de que as avaliações médicas ou laboratoriais revelaram possibilidade ou comprovação de diagnóstico:

COVID 19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2

E com base neste diagnóstico me foi orientado o seguinte tratamento/procedimento:

Cloroquina ou Hidroxicloroquina em associação com Azitromicina

OS PROCEDIMENTOS, SEUS BENEFÍCIOS, RISCOS E ALTERNATIVAS

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), que:

1. A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos disponíveis há muitos anos para a prevenção e tratamento da malária e também para o tratamento de algumas doenças reumáticas como artrite reumatoide e lúpus. Investigadores chineses demonstraram a capacidade dessas drogas de inibir a replicação do coronavírus em laboratório (*in vitro*). Um estudo francês mostrou que a eliminação do coronavírus da garganta de portadores da COVID-19 se deu de forma mais rápida com a utilização da combinação de hidroxicloroquina e o antibiótico azitromicina, quando comparados a pacientes que não usaram as drogas. Entretanto, não há, até o momento, estudos suficientes para garantir certeza de melhora clínica dos pacientes com COVID-19 quando tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina;
2. A Cloroquina e a hidroxicloroquina podem causar efeitos colaterais como redução dos glóbulos brancos, disfunção do fígado, disfunção cardíaca e arritmias, e alterações visuais por danos na retina.

Compreendi, portanto, que não existe garantia de resultados positivos para a COVID-19 e que o medicamento proposto pode inclusive apresentar efeitos colaterais;

Estou ciente de que o tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina pode causar os efeitos colaterais descritos acima e outros menos graves ou menos frequentes, os quais podem levar à disfunção de órgãos, ao prolongamento da internação, à incapacidade temporária ou permanente e até ao óbito.

TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO **HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA- COVID 19**

Também fui informado(a) que, independente do uso da cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina, será mantido o tratamento padrão e comprovadamente benéfico para minha situação, que pode incluir medidas de suporte da respiração e oxigenação, ventilação mecânica, drogas para sustentar a pressão e fortalecer o coração, hemodiálise e antibióticos, entre outras terapias oferecidas a pacientes que estão criticamente doentes.

AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente termo;

Esta autorização é dada ao(à) médico(a) abaixo identificado(a), bem como ao(s) seu(s) assistente(s) e/ou outro(s) profissional(is) por ele selecionado(s);

Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao(s) procedimento(s), após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura;

Apesar de ter entendido as explicações que me foram prestadas, de terem sido esclarecidas todas as dúvidas e estando plenamente satisfeito(a) com as informações recebidas, reservo-me o direito de revogar este consentimento antes que o(s) procedimento(s), objeto deste documento, se realize(m).

_____ de _____ : _____ (hh:min)
<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Responsável
Nome: _____
Assinatura: _____

DECLARAÇÃO DO MÉDICO RESPONSÁVEL

CONFIRMO que expliquei detalhadamente para o(a) paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(eis), o propósito, os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento(s) /procedimento(s) acima descritos, respondendo às perguntas formuladas pelos mesmos, e esclarecendo que o consentimento que agora é concedido e firmado poderá ser revogado a qualquer momento antes do procedimento. De acordo com o meu entendimento, o paciente ou seu responsável, está em condições de compreender o que lhes foi informado.

_____ de _____ de 20____ : _____ (hh:min)
Nome do Médico: _____ CRM: _____
Assinatura: _____

SOBRE OS AUTORES

ANDRÉIA MICHELLE ALVES CUNHA DE ALCÂNTARA - Mestre em Biociência Animal pela Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE e Graduada em Ciências Biológicas pela UFRPE, com período sanduíche na Universidade de Illinois Institute of Technology, Chicago-USA, onde desenvolveu pesquisa científica em Meio-Ambiente e Microbiologia. Atualmente é doutoranda pela UFRPE, atuando nas áreas de Genética Molecular e Virologia Humana.

IVAN DE ALCÂNTARA BARBOSA BARROS – Acadêmico de Engenharia da Computação pelo Instituto de Ensino e Pesquisa - INSPER. Aprovado em vestibulares de referência - IME, ITA, AFA e EsPCEx. Recebeu Menção Honrosa na Olimpíada Brasileira de Física em 2015. Recebeu Voto de Aplauso da Assembleia Legislativa de Pernambuco pela 3ª colocação no Concurso Nacional de Soletização da Rede Globo. Atua, no momento, em Pesquisa e aplicação de técnicas de Machine Learning voltadas ao mercado financeiro. Além da familiaridade com as Ciências Exatas e o domínio da língua Inglesa, Ivan Barros demonstra excelente articulação com as palavras e vem contribuindo com o desenvolvendo de artigos científicos em diferentes áreas da educação.

IVAN BARBOSA BARROS – Bacharel em Matemática pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Carreira desenvolvida nas áreas: Administrativa/Financeira, Controladoria e Custos. Amplo domínio em: Finanças, Planejamento Estratégico, Forecast, Capital de Giro, P&L, Valuation, implantação de sistema ERP e implantação de processos e políticas administrativas. Atuação como docente, em Escolas Técnicas Estaduais - ETE's e Universidades Privadas, nas disciplinas de Adm. Financeira, Contabilidade Gerencial & Custos e Metodologia da Escrita Científica.

LUIZ PAULO DE SOUZA PRAZERES - Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas - UFAL. Por apresentar excelente oratória e domínio da língua Inglesa, Luiz Prazeres, atuou como organizador do Congresso Internacional de Tecnologia, Educação e Saúde - CONITES. Atualmente é bolsista pelo CNPQ, do grupo “Saúde Perinatal, da criança e do adolescente”, com ênfase em saúde materno-infantil.


MARIA DE MASCENA DINIZ MAIA - Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Mestre em Bioquímica e Fisiologia com Graduação em Farmácia, e as seguintes especializações: Análise de Proteínas, Genética de Plantas e Microbiologia Clínica. Maia atualmente é professora titular do Departamento de Biologia-Área de Genética e Professora Colaboradora do Programa Pós-Graduação em Biociência Animal Tropical - PPGBA/UFRPE.


PAULO ROBERTO ELEUTÉRIO DE SOUZA - Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Mestre em Genética com Graduação em Farmácia. Souza atualmente é professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal Tropical PPGBA/UFRPE e Membro das comissões: de Progressão Funcional do Departamento de Biologia da UFRPE; de Avaliação; da Comissão Especial de Avaliação de Relatório e pontuação para progressão para classe de Professor Titular da UFRPE.




COVID-19:

**Aspectos históricos e
epidemiológicos na economia mundial
e as vacinas administradas no Brasil**

 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

**Atena**
Editora


Ano 2021



COVID-19:

Aspectos históricos e
epidemiológicos na economia mundial
e as vacinas administradas no Brasil

 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br


Ano 2021