



**UFRPE**

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL**

**ANDRÉIA MICHELLE ALVES CUNHA DE ALCÂNTARA**

**COVID-19: Aspectos históricos e epidemiológicos na economia mundial e as  
vacinas em fase de teste no Brasil**

**RECIFE  
2021**



**UFRPE**

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL**

**ANDRÉIA MICHELLE ALVES CUNHA DE ALCÂNTARA**

**COVID-19: Aspectos históricos e epidemiológicos na economia mundial e as vacinas em fase de teste no Brasil**

Dissertação apresentada ao Programa de Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Biociência Animal.

Orientador: Dr.<sup>o</sup> Paulo Roberto Eleutério de Souza.

Coorientadora: Dr.<sup>a</sup> Maria de Mascena Diniz Maia.

**RECIFE  
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Sistema Integrado de Bibliotecas  
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

A347c

Alcântara, Andréia Michelle Alves Cunha de  
COVID-19: Aspectos históricos e epidemiológicos na economia mundial e as vacinas em fase de teste  
no Brasil / Andréia Michelle Alves Cunha de Alcântara. - 2021.  
106 f. : il.

Orientador: Paulo Roberto Eleuterio de Souza.  
Coorientadora: Maria de Mascena Diniz Maia.  
Inclui referências, apêndice(s) e anexo(s).

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em  
Bióciência Animal, Recife, 2021.

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Sistema de Saúde. 4. Vacinas. 5. Economia. I. Souza, Paulo Roberto  
Eleuterio de, orient. II. Maia, Maria de Mascena Diniz, coorient. III. Título

CDD 636.089

---

# **ANDRÉIA MICHELLE ALVES CUNHA DE ALCÂNTARA**

## **COVID-19: Aspectos históricos e epidemiológicos na economia mundial e as vacinas em fase de teste no Brasil**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal como parte dos requisitos à obtenção do grau de mestre em Biociência Animal outorgado pela Universidade Federal Rural de Pernambuco à disposição da biblioteca Central dessa Universidade.

Dissertação de Mestrado elaborada por

---

Andréia Michelle Alves Cunha de Alcântara

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.º Dr.º Paulo Roberto Eleutério de Souza – UFRPE (orientador)

---

Prof.ª Dr.ª Maria de Mascena Diniz Maia – UFRPE (Banca Examinadora)

---

Prof.º Dr.º Pabyton Gonçalves Cadena (Banca Examinadora)

**RECIFE  
2021**

Dedico esse trabalho a Ivan de Alcântara Barbosa Barros, melhor parte de mim. Filho doce, íntegro, justo, generoso, determinado, perseverante... Ser humano admirável... Inspiração e motivação para minhas boas jornadas.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por me contemplar com o sonho de ser mestra e por me sustentar na trajetória.

A Ivan Barbosa Barros, companheiro de produção científica.

Aos meus familiares, meu pai Aguinaldo e minha mãe Eurídice, e à minha irmã Paula por intercederem por mim em oração.

Ao meu orientador professor Dr.<sup>o</sup> Paulo Roberto Eleutério de Souza, pelo acolhimento, confiança e consideração.

Agradeço à minha coorientadora professora Dr.<sup>a</sup> Maria de Mascena Diniz Maia, pela generosidade, pelo cuidado, por estender a mão. Muito obrigada minha doce professora Mana.

Agradeço aos meus companheiros da Rural Laura Miranda, Samantha Amorim, Felipe Pessoa, Gisele Santos, Erinaldo Ubirajara, Isaura Gomes, Paula Salgueiro, Paula Domingues, Michelly Oliveira, Fernanda Guedes, Victor Mendonça, Carlos Campos, Maria Lúcia e Nadyr Pedi. Muito obrigada por compartilharem seus conhecimentos comigo.

À coordenação do PPG-CAT, em especial ao professor Dr.<sup>o</sup> Wilton Júnior e à Taciana Albuquerque pela atenção e cuidado.

À professora Dr.<sup>a</sup> Elisangela Santana e à Sirlei Silvestre por todo o carinho e apoio desde a graduação ao ingresso no mestrado.

Agradeço a Deus por ter colocado todas essas pessoas em minha vida e por ser eu, filha da UFRPE, minha Rural. Muito obrigada meu Senhor.

“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.

## 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 viral 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 publicações científicas 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 (SARS-CoV), pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) 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 em todo o mundo, 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 mundial. A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre, principalmente, através das vias respiratórias, sendo seguida da ligação da proteína de espícula do vírus à Enzima Conversora de Angiotensina humana (receptor hospedeiro), com consequente fusão viral e estabelecimento da infecção. Como os sintomas da COVID-19 são inespecíficos, variando de oligo-sintomáticos à Síndrome do Respiratória Aguda Grave e/ou Síndrome Sistêmica, o diagnóstico definitivo é obtido por testes moleculares (detectam material genético viral) e imunológicos (detectam anticorpos hospedeiros). Confirmada a infecção, o tratamento é sintomático, visando amenizar o sofrimento do paciente e, nos casos críticos, manter as funções de seus órgãos vitais. Ante a ausência de medicação curativa, o desenvolvimento e disponibilização de vacinas podem ser determinantes para o enfrentamento à pandemia. Atualmente, mais de 150 vacinas vêm sendo desenvolvidas através de plataformas tradicionais (vacinas de vírus enfraquecido ou



morto) e de nova geração (vacinas de Ácido Desoxirribonucleico; Ácido Ribonucleico; proteína viral; vetor viral - adenovírus humano ou adenovírus de chimpanzé) em uma celeridade sem precedentes. Dentre as plataformas, torna-se válido destacar a plataforma de adenovírus de chimpanzé, conhecida por apresentar alto grau de segurança e imunogenicidade no combate a diversas infecções, inclusive infecção pelo MERS-CoV, conforme demonstrado pela vacina ChAdOx1-MERS. Imediatamente após a divulgação do genoma do SARS-CoV-2, a plataforma ChAdOx1-MERS foi adaptada para o desenvolvimento da vacina ChAdOx1-nCoV-19 (contra o SARS-CoV-2), imunizante seguro e eficaz. Portanto, é possível concluir que os conhecimentos sobre outros Coronavírus vêm contribuindo para o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19, e que a capacidade do sistema de saúde, a cooperação da população e a intervenção governamental, são essenciais para o enfrentamento à pandemia, até que haja maior conhecimento sobre o vírus e disponibilização de vacinas mundialmente.

**Palavras-chave:** Coronavírus Letais. COVID-19. SARS-CoV-2. Sistema de Saúde. Vacinas. Economia.

## ABSTRACT

Coronavirus disease-2019 (COVID-19), a zoonosis resulting from infection by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), continues to end lives. Despite the numerous studies carried out around the world, the information regarding the virus and the disease are inconclusive. There is no curative medication or vaccine available universally, so far. Under these circumstances, the aim of this research was to develop a literature review, covering the historical and epidemiological aspects of the disease, the viral 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 publications and 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 the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV), the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) 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 worldwide, causing the World Health Organization to declare it a pandemic, the effects of which have been collapsing the system and triggering a negative impact on the world economy. The transmission of COVID-19 occurs mainly through the airways, followed by binding of the SARS-CoV-2 spike protein to the human Angiotensin-Converting Enzyme (host receptor), with consequent viral fusion and establishment of infection. As the symptoms of COVID-19 are nonspecific, ranging from oligo-symptomatic to Acute Respiratory Discomfort Syndrome and / or Systemic Syndrome, the definitive diagnosis is obtained by molecular tests (detecting viral genetic material) and immunological tests (detecting host antibodies). Once the infection is confirmed, the treatment is symptomatic, aiming at easing the patient's suffering and, in critical cases, maintaining the functions of his vital organs. Due to absence of curative medication, the development and availability of vaccines can be decisive for to deal with the pandemic. Currently, more than 150 vaccines have been developed using traditional platforms (weakened or killed virus vaccines) and new generation (Deoxyribonucleic Acid vaccines; Ribonucleic Acid; viral protein; viral vector - human adenovirus or chimpanzee adenovirus) in an unprecedented short time. Among the platforms, it is

worth highlighting the chimpanzee adenovirus platform, known for having a high degree of safety and immunogenicity in combating several infections, including infection by MERS-CoV, as demonstrated by the ChAdOx1-MERS vaccine. Immediately after the release of the SARS-CoV-2 genome, the ChAdOx1-MERS platform was adapted for the development of the ChAdOx1-nCoV-19 vaccine (against SARS-CoV-2), a safe and effective immunizer. Therefore, it is possible to conclude that knowledge about other Coronaviruses has been contributing to the development of vaccines against COVID-19, and that the capacity of the health system, the cooperation of the population and government intervention, are essential to face the pandemic, until there is more knowledge about the virus and availability of vaccines worldwide.

**Keywords:** Lethal Coronaviruses. COVID-19. SARS-CoV-2. Health System. Vaccines. Economy.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	20
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	22
<b>2.1 Os Coronavírus</b> .....	22
<b>2.2 Coronavírus Humanos Letais (HCoVs-Letais)</b> .....	23
<b>2.3 Aspectos Históricos e Epidemiológicos da COVID-19</b> .....	24
2.3.1 COVID-19 no Brasil.....	25
<b>2.4 Genoma do SARS-CoV-2</b> .....	27
<b>2.5 Ciclo viral do SARS-CoV-2</b> .....	31
<b>2.6 Patogenia</b> .....	32
<b>2.7 Transmissão</b> .....	33
<b>2.8 Aspectos clínicos da COVID-19</b> .....	34
<b>2.9 Diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2</b> .....	36
<b>2.10 Tratamento</b> .....	37
2.10.1 Terapias alternativas em estudo.....	39
<b>2.11 Vacinas</b> .....	40
2.11.1 Plataformas vacinais e vacinas no Brasil.....	41
2.11.1.1 ChAdOx1.....	45
<b>2.12 Distribuição de vacinas</b> .....	47

2.13 Medidas protetivas <i>versus</i> impacto na economia.....	48
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	50
3.1 Objetivo geral.....	50
3.2 Objetivos específicos.....	50
<b>4 REFERÊNCIAS</b> .....	51
<b>CAPÍTULO 1</b> Covid-19: since the infection to protective measures and the consequences in the world economy .....	64
<b>CAPÍTULO 2</b> Is the ChAdOx1 Vaccine Safe and Immunogenic as Prophylactic Measure Against the Lethal Human-Coronaviruses? A Systematic Review .....	75
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	90
<b>ANEXOS</b> .....	91
ANEXO A - Termo de Ciência e consentimento para o tratamento com Cloroquina e Hidroxicloroquina.....	92
ANEXO B - Comprovante de publicação do artigo 1.....	94
ANEXO C - Comprovante de submissão do artigo 2.....	95
ANEXO D - Normas de submissão de artigo ao periódico Acta Medica Iranica (artigo 2).....	96
<b>APÊNDICES</b> .....	103
APÊNDICE A – Artigo publicado não correlato à pesquisa - Febre amarela: avanços e retrocessos desde as primeiras referências da doença às epidemias atuais.....	104

APÊNDICE B – Artigo publicado não correlato à pesquisa - Influência da salinidade na emergência e crescimento inicial de Mulungu.....	105
---	-----

**LISTA DE FIGURAS**  
**Revisão bibliográfica**

<b>Figura 1</b> Síntese dos acontecimentos envolvendo os Coronavírus Humanos Letais.....	24
<b>Figura 2</b> Genoma do SARS-CoV-2.....	28
<b>Figura 3</b> Vírus SARS-CoV-2.....	30
<b>Figura 4</b> Ciclo viral do SARS-CoV-2.....	32
<b>Figura 5</b> Testes diagnósticos para a infecção pelo SARS-CoV-2.....	37
<b>Figura 6</b> Resumo dos principais ensaios pré-clínicos e clínicos com as vacinas ChAdOx1-MERS e ChAdOx1-nCoV-19.....	46

**LISTA DE FIGURAS**  
**Capítulo 1**

<b>Figura 1</b> SARS-COV-2.....	68
<b>Figura 2</b> Coronavirus cycle.....	69



## LISTA DE FIGURAS

### Capítulo 2

<b>Figura 1</b> Prisma flow chart for the systematic review.....	78
<b>Figura 2</b> Methodological quality assessment and evidence quality assessment from the article.....	79
<b>Figura 3</b> Summary of results.....	83
<b>Figura 4</b> Summary of vaccines and challenges.....	84

**LISTA DE TABELAS**  
**Revisão bibliográfica**

<b>Tabela 1</b> Casos de SRAG hospitalizados e notificados no Brasil entre 02/2020 e 12/2020.....	26
<b>Tabela 2</b> Óbitos por SRAG notificados no Brasil entre 02/2020 e 12/2020.....	27

## 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

## 1 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  $\beta$ -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.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 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* ( $\alpha$ CoV), *BetaCoronavirus* ( $\beta$ CoV), *GammaCoronavirus* ( $\gamma$ CoV) e *DeltaCoronavirus* ( $\delta$ 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).



## 2.2 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**).

**Figura 1** Síntese de acontecimentos relativos aos três Coronavírus Humanos Letais

HCoV-L	Ano	Casos	Óbitos	Letalidade em %	Alcance em países	Desfecho	Referência
<b>SARS-CoV</b>	2002	> 8.000	≈ 800	9,6	> 26	Zero registro desde 2004	Al-Kassmy et al., (2020) Guarner, (2020)
<b>MERS-CoV</b>	2012	>2.500	>860	35,6	> 27	Registros em 2020	WHO, (2020c)
<b>SARS-CoV-2</b>	2019	>100.000.000	>2.500.000	6,76	> 200 países	Atual pandemia	Lu et al., (2020)

**Fonte:** quadro elaborado pela autora de acordo com as referências citadas. \* O número de casos e óbitos devido à infecção pelo SARS-CoV-2 foi atualizado em 10/03/2021 através da plataforma Worldometers, estando sujeito a revisão.

### 2.3 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 (WORLDMETER, 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).

### 2.3.1 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 (O<sub>2</sub>) 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**).

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

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
<b>TOTAL</b>	<b>974.032</b>	<b>100</b>

**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**).

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

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
<b>TOTAL</b>	<b>246.305</b>	<b>100</b>

**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).

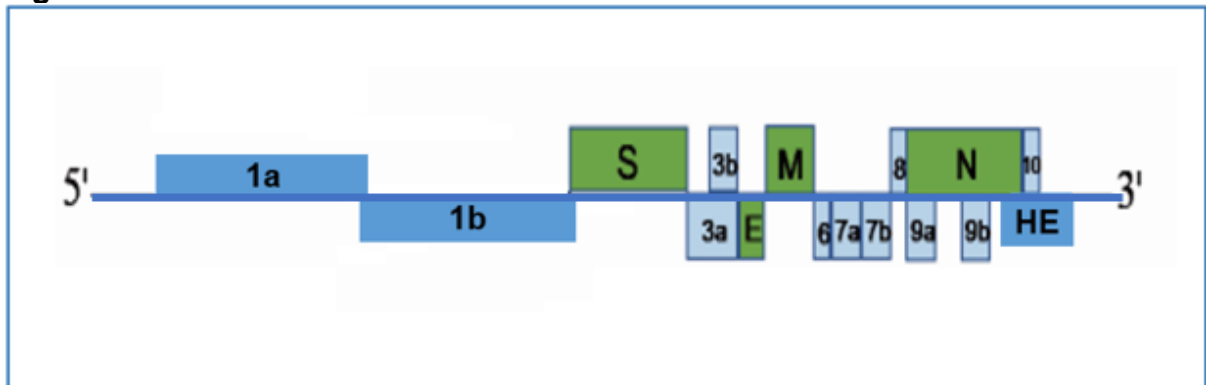
#### 2.4 Genoma do SARS-CoV-2

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  $\beta$ -*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).

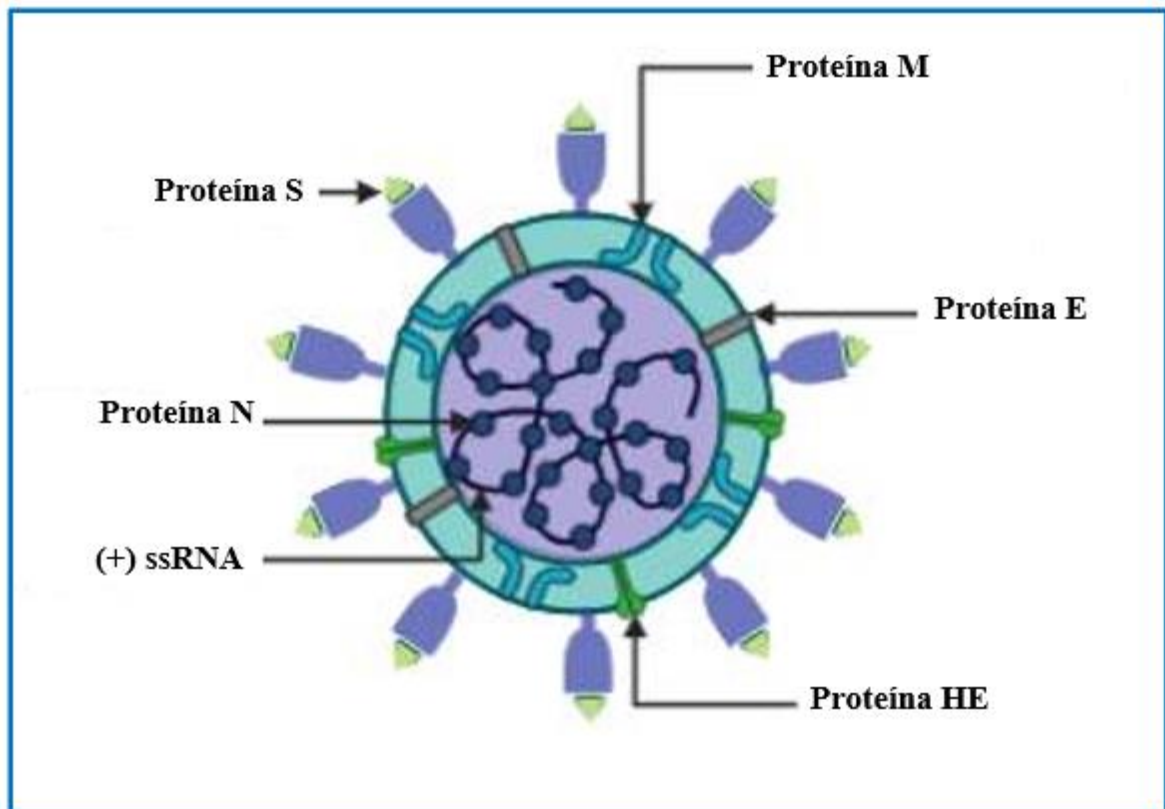
A Proteína Estrutural de Envelope (SP-E) é um pequeno polipeptídeo, considerado a menor SP do SARS-CoV-2 (SCHOEMAN et al., 2019). A proteína fica ancorada ao envelope viral, atuando como uma porina (canal iônico), exercendo funções na morfogênese, no tráfego dentro das células infectadas e no brotamento 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 senso 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  $\beta$ -Coronavirus. **Fonte da figura:** Alcântara AMAC et al., 2020. **Dados extraídos:** National Center for Biotechnology Information (2020). **Imagem criada:** usando o bioRender.



## 2.5 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).

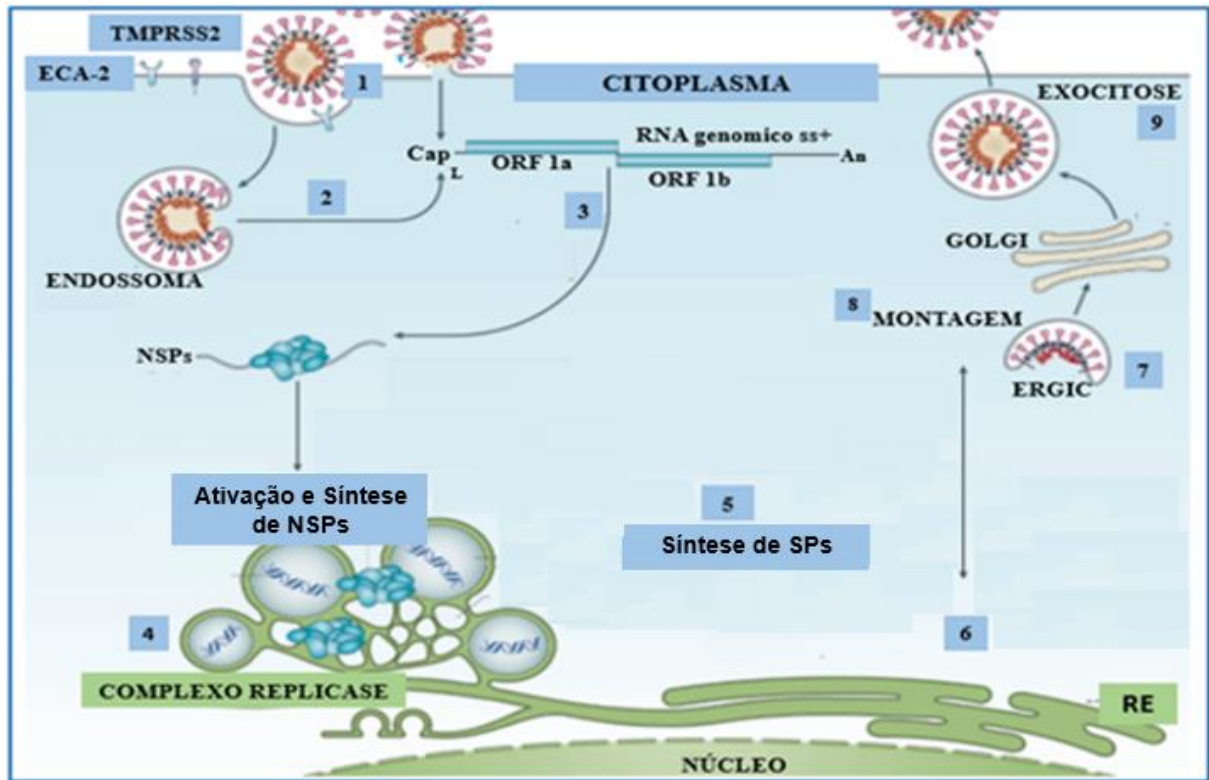
Após a clivagem e a consequente mudança na conformação da proteína SP-S viral, a subunidade S1 atua ligando-se a ECA-2 humana e a subunidade S2 atua promovendo a fusão viral com a membrana hospedeira, ocorrendo, em sequência, a formação de vesícula ou endossoma (LIPPI, 2020). No interior do endossoma, 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 conversora 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).

## 2.6 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 (O<sub>2</sub>) e dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) (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).

## **2.7 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).

## **2.8 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 ( $\approx 80\%$ ) 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).

## 2.9 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 um 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).

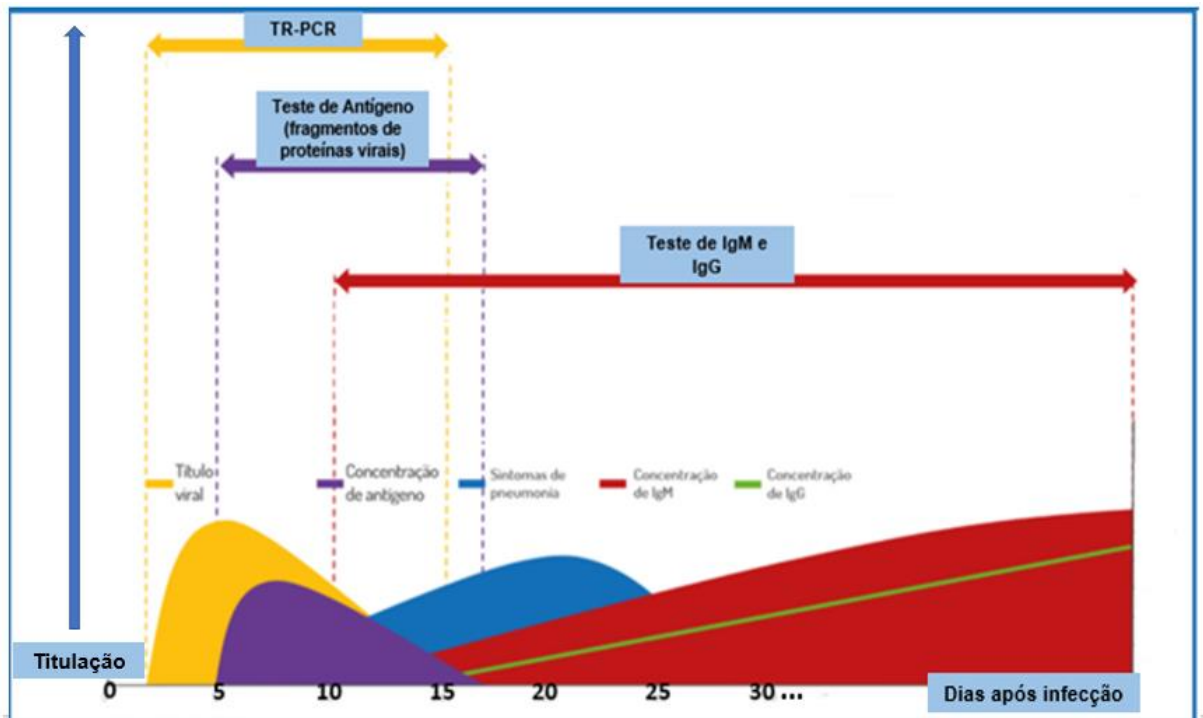
Os testes que detectam antígenos virais (proteínas e fragmentos de proteínas do SARS-CoV-2), também conhecidos como testes rápidos de antígenos, quando comparados com os ensaios de RT-PCR são menos sensíveis, mas têm uma especificidade igualmente alta. Entre as vantagens dos testes baseados em antígenos 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).

## 2.10 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).

#### 2.10.1 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).

### 2.11 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).

### 2.11.1 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 epítomos 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 vector (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 consequentemente 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 consequente 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 consequente 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).

#### 2.11.1.1 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. Ensaio 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**).

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

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  Aumento da resposta imunológica após 2º dose
		Suíno	6	42	
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



Vincent J Munster et al., 2017	ChAdOX1 MERS	Murideo	10	65	Proteção da infecção mesmo após administração de dose viral letal
<b>Referência</b>	<b>Vacina</b>	<b>Participante</b>	<b>Tamanho da amostra</b>	<b>Período dos ensaios em dias</b>	<b>Desfecho</b>
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

**Fonte:** Quadro elaborado pela autora da dissertação, porém, fundamentado nas referências citadas no próprio quadro.

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).

## 2.12 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).

### 2.13 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 prédio 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).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 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.

#### **3.2 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.

#### 4 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 Coronavírus 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. Coronavírus 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-Coronavírus papain-like protease: Structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. **Antiviral Res**, v.115, p. 21–38, 2015.

BELOUZARD, S. Mechanisms of Coronavírus 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://Coronavírus.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-Coronavírus>. 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://Coronavírus.ceara.gov.br/wp-content/uploads/2020/04/guia\\_de\\_vigilancia\\_2020.pdf.pdf](https://Coronavírus.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](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://portalarquivos2.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](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://portalarquivos.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%A4ncia-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/constituicaoofederal.pdf](http://conselho.saude.gov.br/web_sus20anos/20anossus/legislacao/constituicaoofederal.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/Coronavírus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2FCoronavírus%2F2019-ncov%2Fvaccines%2Fabout-vaccines%2Fhow-they-work.html](https://www.cdc.gov/Coronavírus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2FCoronavírus%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 Coronavírus disease (COVID-19): rRT PCR or CT. **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 / hidroxiclороquina 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/Coronavíruses> . 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 Coronavírus – Wuhan, China - 2019**. Solna, Suécia: ECDC, 2020d. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-cluster-pneumonia-cases-associated-novel-Coronavírus-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 Coronavírus 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 Coronavírus disease (COVID-19) outbreak. **J Autoimmun**, v.109, p.102433, 2020.

IBDSR – Instituto Belisario Dominguez Senado de la República. **Posibles efectos del Coronavírus en la economía mundial**. Ciudad de México: IBD, 2020. Disponível em: [http://bibliodigitalibd.senado.gob.mx/bitstream/handle/123456789/4805/1%20Publicacion%20NE\\_Coronavírus\\_10032020.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://bibliodigitalibd.senado.gob.mx/bitstream/handle/123456789/4805/1%20Publicacion%20NE_Coronavírus_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. Coronavírus 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 Coronavírus 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 Coronavirus (COVID-19) pneumonia. **Radiology**, v. 295, n.3, 2020.

PS – Project Syndicat. Coronavirus and the Global Economy. **New York: The World's opinion page.** 2020. Disponível em: <https://www.project-syndicate.org/commentary/Coronavirus-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. Coronavírus 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-Coronavírus, an early split-off from the Coronavírus 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. **Coronavírus 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 Coronavírus 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 Coronavírus 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 Coronavírus disease (COVID-19) and the virus that causes it**. Genebra, Suíça: WHO, 2020a. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavírus-2019/technical-guidance/naming-the-Coronavírus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavírus-2019/technical-guidance/naming-the-Coronavírus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Acesso em: 01 de Jun. 2020.

WHO – World Health Organization. **Coronavírus 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 Coronavírus (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 Coronavírus(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](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 Coronavírus disease (COVID-19) and the virus that causes it.** Genebra, Suíça: WHO, 2020f. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavírus-2019/technical-guidance/naming-the-Coronavírus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavírus-2019/technical-guidance/naming-the-Coronavírus-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 Coronavírus 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 Coronavírus that Causes a Global Threat. **International journal of biological sciences**, v. 16, n.10, p.1678-85, 2020.

## **CAPÍTULO 1**

### **COVID-19: SINCE THE INFECTION TO PROTECTIVE MEASURES AND THE CONSEQUENCES IN THE WORLD ECONOMY**

(Artigo publicado pelo periódico Acervo Saúde)

Qualis – B 2

## COVID-19: SINCE THE INFECTION TO PROTECTIVE MEASURES AND THE CONSEQUENCES IN THE WORLD ECONOMY

## COVID-19: DA INFECÇÃO ÀS MEDIDAS PROTETIVAS E AS CONSEQUÊNCIAS NA ECONOMIA MUNDIAL

## COVID-19: DE LA INFECCIÓN A LAS MEDIDAS DE PROTECCIÓN Y LAS CONSECUENCIAS EN LA ECONOMÍA MUNDIAL

Andréia Michelle Alves Cunha de Alcântara<sup>1\*</sup>, Ivan de Alcântara Barbosa Barros<sup>2</sup>, Victor Mendonça Galvão<sup>1</sup>, Ivan Barbosa Barros<sup>3</sup>, Paulo Roberto Eleutério de Souza<sup>1</sup>.

### ABSTRACT

**Objective:** accomplish a literature review that covers the main contents about the Coronavírus disease (COVID-19): epidemiology, virology of the Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavírus-2 (SARS-CoV-2), pathogenesis, transmission, clinical aspects, diagnosis, potential treatment, prophylaxis and the negative impacts of the COVID-19 in the world economy. **Literature review:** Little is known about the infectivity mechanism of SARS-CoV-2, but as it is a new virus, it is believed that the entire human population is susceptible to infection and COVID-19. The disease was first reported in China and since then, there has been an exponential increase in the number of cases, causing the World Health Organization to declare it as a pandemic, the effects of which have been collapsing the health system and triggering a negative impact in the world economy. **Final considerations:** The capacity of the health system, the intervention of government authorities through the elaboration and execution of protective strategies and the cooperation of the population in the fulfillment of decrees are fundamental for the control of the pandemic, until sufficient knowledge about the virus exists and, consequently, a vaccine and specific treatment is developed.

**Key Words:** COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-2, Public Health, Economy.

### RESUMO

**Objetivo:** realizar uma revisão de literatura que aborde os principais conteúdos sobre a COVID-19 (Coronavírus *disease*): epidemiologia, virologia do SARS-CoV-2 (*Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus-2*), patogenia, transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico, potencial tratamento, profilaxia e os impactos negativos da COVID-19 na economia mundial. **Revisão bibliográfica:** Pouco se sabe sobre o mecanismo de infectividade do SARS-CoV-2, mas, como se trata de um vírus novo, acredita-se que toda a população humana está suscetível à infecção e à COVID-19. A doença foi relatada inicialmente na China e, desde então, houve um aumento exponencial 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 mundial. **Considerações finais:** A capacidade do sistema de saúde, a intervenção das autoridades governamentais através da elaboração e execução de estratégias protetivas e a cooperação da população no cumprimento de

<sup>1</sup> Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife - PE. \*[amacabama@hotmail.com](mailto:amacabama@hotmail.com).

<sup>2</sup> Instituto de Ensino e Pesquisa (INSPER), São Paulo – SP.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife – PE.

decretos são fundamentais para o controle da pandemia, até que exista conhecimento suficiente sobre o vírus e, conseqüentemente, seja desenvolvida uma vacina e tratamento específico.

**Palavras-chave:** COVID-19, Coronavírus, SARS-CoV-2, Saúde Pública, Economia.

## RESUMEN

**Objetivo:** Llevar a cabo una revisión de la literatura que aborde los contenidos principales sobre COVID-19 (*enfermedad por Coronavirus*): la epidemiología, la virología del SARS-CoV-2 (*Síndrome respiratorio agudo severo-Coronavirus-2*), la patogénesis, la transmisión, los aspectos clínicos, lo diagnóstico, lo tratamiento potencial, profilaxis y los impactos negativos de COVID-19 en la economía mundial.

**Revisión bibliográfica:** Poco se sabe sobre el mecanismo de infectividad del SARS-CoV-2, pero como se trata de un virus nuevo, se cree que toda la población humana es susceptible a la infección y al COVID-19. La enfermedad se informó por primera vez en China y desde entonces, ha habido un aumento exponencial en el número de casos, lo que ha provocado que la Organización Mundial de la Salud lo declare una pandemia, cuyos efectos han estado colapsando el sistema de salud y desencadenando un impacto negativo en la economía mundial. **Consideraciones finales:** La capacidad del sistema de salud, la intervención de las autoridades gubernamentales mediante de la elaboración y ejecución de estrategias de protección y la cooperación de la población en el cumplimiento de los decretos son fundamentales para el control de pandemia, hasta que haya suficiente conocimiento sobre el virus y en, consecuencia, una vacuna y el tratamiento adecuado se han desarrollado.

**Palabras clave:** COVID-19, *Coronavirus*, SARS-CoV-2, Salud Pública, Economía.

## INTRODUCTION

Coronavirus represents a serious threat to global health as previously evidenced for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), caused by SARS-Coronavirus (SARS-CoV) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS), caused by MERS-Coronavirus (MERS-CoV). Currently, the threat is evidenced for *Coronavirus Disease-19* (COVID-19), caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), the new member of the  $\beta$ -*Coronavirus* genus, closely related to several bat Coronaviruses and to SARS-CoV (ECDC, 2019).

Genetically, SARS-CoV-2 is an enveloped virus, single-stranded, positive-sense, genomic Ribonucleic Acid (RNA), composed of twenty-one (21) main proteins - sixteen (16) non-structural proteins (NSP) and five structural proteins (SP) -. The SPs are spike (S), membrane (M), envelop (E) and nucleocapsid (N) protein, besides the Hemagglutinin-Esterase (HE) protein (FEHR AR and STANLEY P, 2015).

The virus connects its S-protein to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), human receptor, to entry on the host cell, establishing the beginning of the infection. Once the infection is installed, an unregulated immunological response can occur, triggering a series of events, such as the exaggerated release of pro-inflammatory chemicals and the increase in blood vessel extension and permeability (XIAOWEI L, et al., 2020).

The SARS-CoV-2 is highly contagious and the current suggestion about the transmission is that it has been occurring from person-to-person, mainly airway - through droplets of saliva derivative from sneeze, cough and exhalation in asymptomatic and symptomatic situations (ECDC, 2019).

Clinically, most people will experience no symptoms, others will experience mild to moderate nonspecific respiratory symptoms and a minimal part will develop serious symptoms due to COVID-19. Mild symptoms are flu-like, besides nonproductive cough and sore throat. Moderate symptoms present pneumonia and shortness of breath. Severe symptoms can trigger Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Septic Syndrome (SS) leading to death (CHEN N, et al., 2020).

Since the clinical symptoms are nonspecific and most COVID-19 patients are diagnosed with pneumonia, the confirmation of SARS-CoV-2 infection is preferably obtained from real-time reverse-

transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test, that detects the Ribonucleic Acid (RNA) of the SARS-CoV-2 (NIH 2020).

However, even the patient presents the symptoms of the disease and there is confirmation from the laboratory diagnosis, there is no specific medication for the treatment of COVID-19. For mild to moderate respiratory symptoms the treatment is outpatient, while for severe cases is required intubation and mechanical ventilation, proceeding to transfer the patient to the Intensive Therapy Unit (UTI) (MUHAMMAD AB, 2020).

Furthermore, since there is no vaccine for SARS-CoV-2, the number of cases of COVID-19 has been exponentially increasing, which has been collapsing the health care system and triggering a negative impact in the world economy (SOUZA CDF, 2020).

Therefore, considering the severity of COVID-19, the objective of the literature review presented here is to address the main subjects of SARS-CoV-2 infection: epidemiology, virology, pathogenesis, transmission, clinical aspects, diagnosis, potential treatment, prophylaxis and the negative impacts of COVID-19 in the world economy.

## LITERATURE REVIEW

### Historical and Epidemiological Aspects

There is no accurate answer about how the SARS-CoV-2 reached humans. However, there are evidence that the Coronavirus circulate among animals, natural hosts (JOEL OW, et al., 2013). As examples, SARS-CoV-like viruses identified in palm civets, raccoon dog and horseshoe bats, and the infection caused by MERS-CoV, which is related to direct or indirect contact with camels (LAU SK, et al., 2005; AZHAR EI, et al., 2014).

The SARS-CoV-2 emerged in early December 2019, in Wuhan, Hubei province, China. On that occasion, some traders and goers to the Huanan wholesale seafood market were affected by severe pneumonia of unknown cause and on December 31, China notified the outbreak of inconclusive antecedent to World Health Organization (WHO) (WHO, 2020). As a result, on January 1, 2020, the Huanan sea food market was closed and on January 30, the viral outbreak was declared a Public Health Emergency of International Concern. Then, as of February 11, the name for the new Coronavirus disease, COVID-19, was officially announced (WHO, 2020; HUANG C, et al., 2020).

Thenceforth, the number of infected people has been exponentially increasing, to the point that after three months, on March 2020, the disease was declared a pandemic, so far responsible for more than 930,000 deaths worldwide (WHO, 2020; WORLDMETERS, 2020).

### Genome

The Coronavirus (CoVs) are genotypically and serologically divided into four subfamilies: alpha, beta, gamma and delta, respectively ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , and  $\delta$ ) CoVs. Human Coronavirus infections are caused by  $\alpha$ - and  $\beta$ -CoVs. SARS-CoV-2, the virus responsible for COVID-19, belongs to *Nidovirales* order, *Coronaviridae* family, *Coronavirinae* subfamily and  *$\beta$ -Coronavirus* genus (ECDC, 2019).

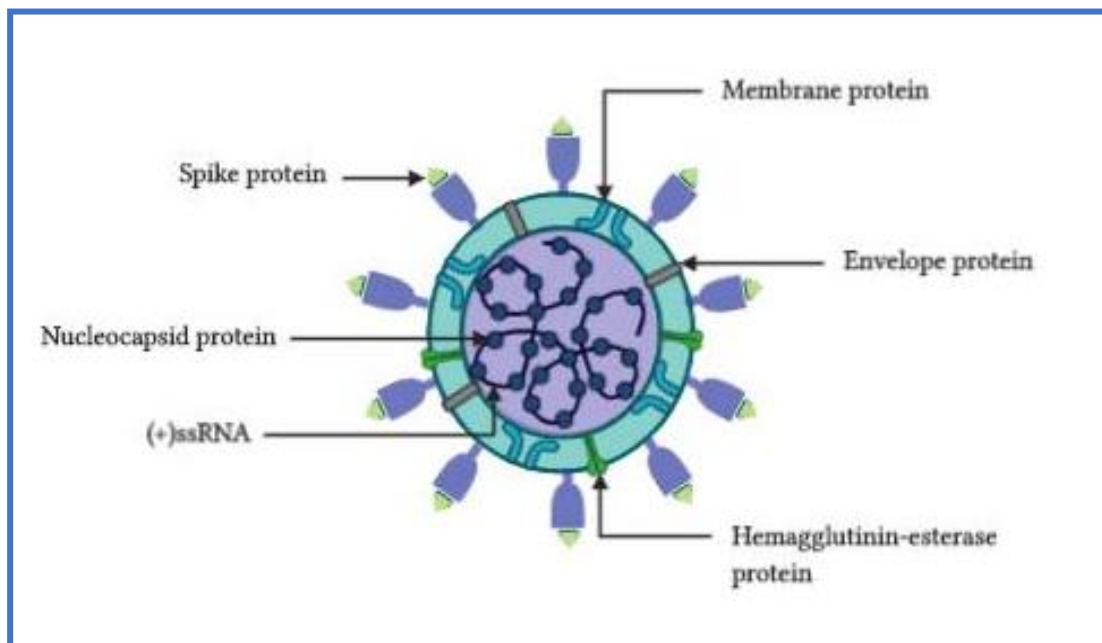
Genetically, the Coronavirus is non-segmented, positive-sense ribonucleic acid (RNA) about of 30kb, containing a 5' cap (a modified guanine - CAP structure) along with 3' poly-A (nucleotides with adenine poly-A tail), that allow the virus to act as messenger RNA (mRNA) for translation of replicase polyproteins. The organization of the Coronavirus genome is 5'-leader-UnTranslated Regions (UTR)-replicase-structural proteins-3'UTR-poly (A) tail with accessory genes interspersed within the structural genes at the 3' end of the genome (MASTERS PS, 2006).

The SARS-CoV-2 contains twenty-one (21) main proteins: four Structural Proteins (SP) - shared among other Coronaviruses; Hemagglutinin-Esterase (HE) protein, SP only shared among  $\beta$ -Coronavirus; and sixteen Non-Structural proteins (NSP). The four structural proteins are spike (S), membrane (M), envelop (E) and nucleocapsid (N) protein (OU X, et al., 2020). S-protein, the distinctive structure on the surface of the Coronavirus, is responsible for binding to the receptor on the host cell,

angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), thus mediating the fusion between virus proteins and host cell membranes (XIAOWEI L, et al., 2020). M-protein contributes to membrane curvature, as well as binding to the nucleocapsid. E-protein enables the assembly and release of the virus playing an important role in pathogenesis. N-protein binds the viral genome in a beads-on-a-string type conformation and makes association with the Non-Structural Protein (NSP) of the number three. This association probably helps to tie the viral genome to the replicase-transcriptase complex (RTC), and afterward packing the encapsulated genome into viral particles (WIT E, et al., 2016).

The Hemagglutinin-Esterase (HE) protein acts as a hemagglutinin, binding sialic acids on surface glycoproteins and contains acetyl esterase activity. These activities are believed to contribute to the action of the S-protein and consequent viral spread (SNIJDER E, et al., 2003) (**Figure 1**).

**Figure 1:** SARS-CoV-2



**Legend:** spherical and enveloped virus, with helically symmetric nucleocapsids and a diameter of approximately 125 nanometer (nm). Four structural proteins: Spike protein (S), Membrane protein (M), Envelope Protein (E), Nucleocapsid protein (N) and Hemagglutinin-esterase protein (HE), only presents in  $\beta$ -*Coronavirus*.

**Source:** Alcântara AMAC, et al., 2020; extracted data from *National Center for Biotechnology Information (NCBI) BOOK*, 2020 and the Image was created using bioRender.

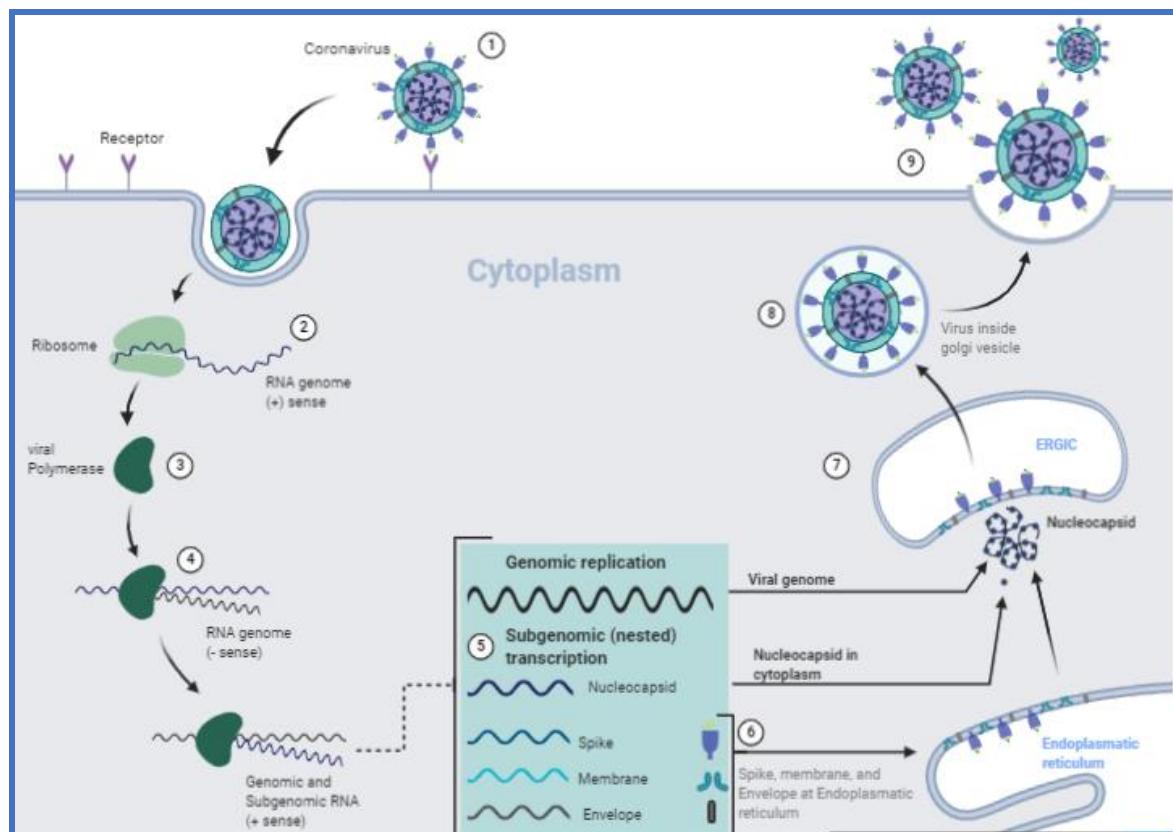
The NonStructural proteins (NSPs) play a role to create a suitable environment for Ribonucleic Acid (RNA) synthesis, Replicase-Transcriptase Complex (RTC). Besides that, they have enzyme domains and functions that are responsible for RNA replication and transcription of the sub-genomic RNAs (WILDE AH, et al., 2018). There are sixteen NSPs (1NSP-16NSP), interacting to accomplish the viral environment: Some of those proteins deregulate the host innate immune response, linking to prohibit human proteins and inducing an exacerbated expression of cytokines. Other NSPs are responsible to form hexadecameric complex, also acting as primase, endoribonuclease, processivity clamp for RNA polymerase and helicase (WIT E, et al., 2016; OU X, et al., 2020).

Furthermore, the NSPs encode the RNA-dependent RNA polymerase domain (RdRp), contributing to add 5' cap (modified guanine - CAP structure) to viral RNAs, ExoN - (part of a gene that encodes a part of the final mature RNA) - and shielding viral RNA from some recognition (WILDE AH, et al., 2018; OU X, et al., 2020).

## Virology and Pathogeny

Similarly to other viruses, once the SARS-CoV-2 has contact with the individual, the virus needs the host's cellular machinery to complete its viral cycle and establish the infection (XIAOWEI L, et al., 2020). To enter the host cell, SARS-CoV-2 uses the densely glycosylated S-protein to connect to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), human functional receptor. Once the S-protein of the virus is attached to ACE2 on the host healthy cell membrane, a vesicle is formed, and the virus travels inside the vesicle from the host cell membrane to the cell's nucleus, place where all genetic material are available (HUSSIN AR and SIDDAPPA NB, 2020). Then, the virus envelope and cell membrane vesicle combine, allowing the virus genetic material to leave the vesicle and enter the nucleus. At this moment, the virus hijacks the genetic materials inside the nucleus of the host cell to make hundreds to thousands of identical copies of the original virus (MIURA TA, et al., 2009). Some of the viral genetic materials move out of the nucleus and attach to the human cytoplasmic organelles, ribosomes. These then, the ribosomes, use information from the viral genetic material to make other virus proteins such as the S-protein, M-protein, N-protein and C-protein, a packaging structure in the host cell. After that, the spikes are carried in vesicles, which merge with host cell's outer layer, the cell membrane. All the parts needed to create a new virus gather just beneath host cell's membrane (UNDERKNOWN, 2020). Finally, the virion-containing vesicles fuse with the plasma membrane of the cell to release the new virus. The new virus is ready to attach to a new cell, and the cycle is repeated (XIAOWEI L, et al., 2020; HUSSIN AR and SIDDAPPA NB, 2020) (**Figure 2**).

**Figure 2:** Coronavirus cycle



**Legend:** 1) binding and viral entry via membrane fusion or endocytosis; 2) release of virus genome; translation of virus polymerase protein; 4) RNA replication; 5) subgenomic transcription; 6) translation of virus structures proteins; 7) S, E and M proteins combine with nucleocapsid; 8) formation of mature virion; 9) exocytosis.

**Source:** Alcântara AMAC, et al., 2020; extracted data from *National Center for Biotechnology Information (NCBI) BOOK*, 2020 and the Image was created using bioRender.

The pathogenesis follows with an exacerbated host immune response due to viral infection. As the viral cell cycle occurs, the alveoli cells release unregulated pro-inflammatory chemicals such as cytokines, interleukins and tumor necrosis factor (TNF), triggering two important events (HUI L, et al., 2020):

1) blood vessel becomes permeable, which allow the blood and fluids from inside the vessels to pass through the pulmonary alveoli, threatening the blood vessel gas exchange between oxygen (O<sub>2</sub>) and carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) (SINGER M, et al., 2016); 2) blood vessels extend supporting more and more blood and fluids. Consequently, the inflammatory chemical advances from vessels and alveoli towards all body, generating a systemic inflammation (HAMMING I, et al., 2004).

The association of worsening clinical progression with declining virus loads and the onset of an immunological response, plus the presence of elevated cytokines levels, suggest that severe lung damage is largely immunopathological in nature (HAMMING I, et al., 2004; HAIBO Z, et al., 2020).

## Transmission

SARS-CoV-2 is extremely infectious, being able to live in the air and on surfaces between several hours and several days, respectively. Transmission can occur through simple contact with the virus over the mucous membranes, as well as the most expressive way, through airway derived droplets of saliva from human-to-human (ECDC, 2019).

Regarding transmission through simple contact, Coronavirus is viable for up to 72 hours on plastics, 48 hours on stainless steel, 24 hours on cardboard, and 4 hours on copper. The infection may happen in viral survival period if the individual touches the contaminated surface and raises hands to face or mucous membranes (DOREMALEN NV, et al., 2020).

Transmission from human-to-human seems to be mainly airway through droplets of saliva derivative from sneeze, cough and even exhalation. There is an estimate that one infected person has the potential to infect between two and three more. In addition, studies demonstrated that some patients who had been recovered from COVID-19 can still result a positive *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) test (LAN L, et al., 2020).

In summary, asymptotically infected persons, symptomatic patients or recovered from COVID-19 may pose a potential threat for the spread of the virus, hindering prevention and control (ECDC, 2019).

## Clinical Features

The clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection can be extremely different between the individuals, varying from asymptomatic to multiorgan dysfunction syndrome (MODS), known as Septic Syndrome (SS). Most people will experience no symptoms, while other will experience mild to moderate respiratory symptoms, and a minimal part will suffer severe symptoms leading to death. To simplify the understanding of the COVID-19 clinical features, the symptoms can be divided into mild illness, Severe Pneumonia, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Septic Syndrome (SS) (ECDC, 2019).

Mild symptoms: usually are nonspecific such flu-like, including fever, unproducibile cough, sore throat, nasal congestion, malaise, headache and muscle pain (NIH, 2020).

Severe pneumonia: besides the previous symptoms, fever can be moderate or even absent. However, in the occurrence of fever, it is associated with severe dyspnea, respiratory distress, tachypnea (elevated respiratory rate) and hypoxia (condition in which the body or a region of the body is deprived of adequate oxygen supply at the tissue level). In children can occur bluish cast to the skin and mucous membranes, known as cyanosis (ECDC, 2019).

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): the observed symptoms correspond to a serious new-onset respiratory failure. These respiratory failures are distinguished based on the degree of hypoxia. The reference parameter is divided into mild, moderate, and severe ARDS, related to the partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>) / fraction of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>). Mild ARDS are referred when the patient presents 200 mmHg < PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg. Moderate ARDS are referred 100 mmHg < PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>



$\leq 200$  mmHg. Severe ARDS, references are  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg (JEREMY B, et al., 2019; NIH, 2020).

Septic Syndrome: presents the previous respiratory symptoms, plus a range of multiorgan infection involvement, including renal impairment with reduced urine output, tachycardia, altered mental status and in most cases leading to death (ECDC, 2019; NIH, 2020).

## Diagnostic

Since the clinical symptoms are nonspecific and most COVID-19 infected patients are diagnosed with pneumonia, the confirmation of SARS-CoV-2 infection is obtained from laboratory tests. Currently, the Food and Drug Administration (FDA) recommends virological and serological tests, each for specific situations (NIH, 2020).

Authorized assays for virological tests include those that detect SARS-CoV-2 nucleic acid or antigen. The standard virological test for COVID-19 is the real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) - intended to detect the Ribonucleic Acid (RNA) of the SARS-CoV-2 via nucleic acid amplification test (NAAT) (CHUNQIN L, et al., 2020).

Serological test, otherwise known as antibody test, intends to identify patients with recent or prior SARS-CoV-2 infection. The test detects the immunoglobulin M (IgM) and the immunoglobulin G (IgG), blood proteins produced in response to and counteracting a specific antigen (ZHANG W, et al., 2020). Although the serological test is rapid and requires a minimal equipment, its accuracy may be limited for diagnosis of acute SARS-CoV-2 infection, due to the need for three weeks or longer after symptom onset for seroconversion or detection of IgM and IgG. Thus, the FDA recommends against the use of serologic testing as the sole basis for diagnosing acute SARS-CoV-2 infection (NIH, 2020).

Currently, there are not enough tests for all suspected cases of COVID-19. Therefore, the Center for Disease Control and Prevention (CDC) has established a priority system for diagnostic testing based on the availability of the tests. According to CDC test guidance, the population is divided into priority testing groups. Within the highest priority group are hospitalized patients with symptoms, health care facility workers, residents in long-term care facilities or other congregate living settings, including prisons and shelters with symptoms (CDC, 2020).

## Treatment

There are no Food and Drug Administration (FDA) approved drugs for the treatment of COVID-19. Conversely, some medications such as Chloroquine Phosphate (CQ) and Hydroxychloroquine Sulfate (HCQ) are used through specific protocol, which is established by the health authorities of each country (BRASIL, 2020). In addition, therapies like Immune-Based Therapy (I-B T) and the antiviral drug named Remdesivir (RDV) are under evaluation about the efficiency and safety in humans (NIH, 2020).

Chloroquine and Hydroxychloroquine have already been used to treat malaria and autoimmune diseases, respectively. However, both CQ and HCQ are involved among controversial statements in the treatment of COVID-19 (MEHRA M, et al., 2020). For instance, some countries, including Brazil, guides these medications - mainly in the early stages of the disease (BRASIL, 2020) - while in contrast, other countries, including the United States of America (USA), disagree with the efficiency of CQ and HCQ (NIH, 2020).

About the QC and HCQ administration, the FDA announced on June 15, 2020, that these drugs are unlikely to be effective in treating COVID-19 for the authorized uses in the EUA. Additionally, considering ongoing serious cardiac adverse events and other serious side effects, the known and potential benefits of CQ and HCQ no longer outweigh the known and potential risks for the authorized use (MEHRA M, et al., 2020; NIH, 2020).

Moreover, several Immune-Based Therapies that are directed at modifying the course of COVID-19 are under investigation or are being used off-label. The treatment consists about using agents in two mechanisms: target the virus, for example convalescent plasma; or modulate the immune response, for example interleukin-1 [IL-1] or interleukin-6 [IL-6] inhibitors. However, according to the FDA, there are

insufficient data to recommend either for or against the use of COVID-19 convalescent plasma or SARS-CoV-2 immune globulins for the treatment of COVID-19 (NIH, 2020).

Based on preliminary clinical trial data, the investigational antiviral agent Remdesivir is recommended for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients with severe cases. Severe disease patients are the ones with peripheral capillary oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) ≤ 94% on ambient air or patients who require supplemental oxygen (SO), mechanical ventilation (MV), or Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO). In addition, Remdesivir is available for children through an FDA Emergency Use Authorization or through a compassionate use program (MANLI W, et al., 2020; SHEARAN TP, et al., 2020)

Although there are no FDA approved drugs for COVID-19, a variety of drugs approved for other indications and multiple investigational agents are being studied for the treatment of COVID-19 around the world (NIH, 2020; SHEAHAN TP, et al., 2020).

### **Prophylactic Measures versus Global Economy**

There is no vaccine to prevent infection with the SARS-CoV-2 virus. As the SARS-CoV-2 spreads, the COVID-19 causes a breakdown in the health system and a negative impact in the world economy (SOUZA CDF, 2020). In attempt to decelerate the viral spread, the CDC announced prophylactic measures based on general recommendations and governmental decrees (CDC, 2020).

General recommendations are relative to hygiene and etiquette habits, while the governmental decrees are relative to measures such as screening and/or blocking movement of individuals, cancelling mass gatherings, temporarily suspend school activities, religious services, cultural and sport events, closing of trade and non-essential services, and even lockdown the city (CDC, 2020; UN, 2020).

However, these measures taken by most countries worldwide to control the COVID-19 pandemic, result in massive consequences for the local communities and for the global economy (SOUZA CDF, 2020). For instance, rapid fall in the values of financial assets, fall in imports and exports of products, retraction in industrial activity, rising inflation, reduced salaries, reduced taxes contribution, rising unemployment, and falling tourism and service provision (IBD, 2020).

Consequently, the population is becoming increasingly dependent and susceptible to the political actions of its local and national government authorities, especially in the ambit of financial social assistance and health care (AHAMED F, et al., 2020; PS, 2020). Government authorities, regardless of the current economic threat caused by COVID-19, remain responsible for predicting and supplying protective strategies, equipment, test, as well as treatment for general population and healthcare providers. Furthermore, to emphasize the responsibility of government authorities, it is important to note that the minimum misunderstanding or ignoring evidence in clinical practice and public health can expand the threat to global proportions (KOLIFARHOOD G, et al., 2020).

### **FINAL CONSIDERATIONS**

Once SARS-CoV-2 is a new virus, it is believed that the entire human population is susceptible to COVID-19. The certain in the moment is that the capacity of the health system, the cooperation of the population and, mainly the intervention of government authorities are fundamental to handle the pandemic, until enough knowledge about the virus exists and, consequently, a vaccine and appropriate treatment is developed.

### **7 REFERENCES**

1. AHAMED F, et al. Why inequality could spread COVID-19. *The Lancet*. 2020; 5:(5) 240.
2. AZHAR EI, et al. Evidence for Camel-to-Human Transmission of MERS Coronavirus. *The New England journal of medicine*. 2014; 370:2499-2505.

3. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência-Saúde. CORONAVÍRUS COVID-19: Orientações para uso da cloroquina. Brasília: DF, 2020.
4. CENTERS FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Evaluating and Testing Persons for Coronavírus Disease 2019 (COVID-19). Atlanta, Geórgia: CDC, 2020.
5. CHEN N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel Coronavírus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395:507-513.
6. CHUNQIN L, et al. Diagnosis of the Coronavírus disease (COVID-19): rRT PCRorCT. *European Journal of Radiology*. 2020; 126:(10) 89-91.
7. DOREMALEN NV, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1). *N Engl Journal Med*. 2020; 382:1564-1567.
8. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. COVID-19 background-disease. Solna, Suécia: ECDC, 2019.
9. FEHR AR, STANLEY P. Coronavíruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015; 1282:1-23.
10. HAMMING I, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS Coronavírus. A first step in understanding SARS pathogenesis. 2004; 203(2):631-37.
11. HAIBO Z, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. 2020; 46:586-590.
12. HUANG C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel Coronavírus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
13. HUI L, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020; 395 (10235):1517-1520.
14. HUSSIN AR, SIDDAPPA NB. The epidemiology and pathogenesis of Coronavírus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020; 109:102433.
15. INSTITUTO BELISARIO DOMÍNGUEZ SENADO DE LA REPÚBLICA. Posibles efectos del Coronavírus en la economía mundial. Ciudad de México: IBD, 2020.
16. JEREMY B, et al. Evolving definition of acute respiratory distress syndrome. *Journal of thoracic disease*. 2019; 11(3): 5390-5393.
17. JOEL OW, et al. A Case for the Ancient Origin of Coronavíruses. *J Virol*. 2013; 87(12): 7039–45.
18. KOLIFARHOOD G, et al. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020; 8(1):41.
19. LAN L, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 2020; 323(15):1502-1503.
20. LAU SK, et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavírus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102(39):14040-45.
21. MANLI W, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel Coronavírus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30(3): 269–271.
22. MASTERS PS. The molecular biology of Coronavíruses. *Adv. Virus Res*. 2006; 66:193-292.
23. MEHRA MD, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *TheLancet*. 2020; 6736(20)31180-6.

24. MIURA TA, HOLMES KV. Host-pathogen interactions during Coronavírus infection of primary alveolar epithelial cells. *J Leukoc Biol.* 2009; 86(5): 1145-51.
25. MUHAMMAD AB. The COVID-19 Intubation and Ventilation Pathway (CiVP): a Commentary. *Arch Acad Emerg Med.* 2020; 8(1):37.
26. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. COVID-19 Treatment Guidelines. Bethesda, Maryland: NIH, 2020.
27. 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.* 2020; 11:1620.
28. PROJECT SYNDICATE ORG. 2020. In: Coronavírus and the Global Economy. New York: The World's opinion page. Available from: <https://www.project-syndicate.org/commentary/Coronavírus-global-economy-lack-of-american-leadership-by-simon-johnson-2020-02?barrier=accesspaylog>. Access in: 03 March. 2020
29. SHEARAN TP, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir and interferon beta against MERS-CoV. *Nat commun.* 2020; 11(1): 222.
30. SINGER M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801-810.
31. SNIJDER EJ, et al. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-Coronavírus, an early split-off from the Coronavírus group 2 lineage. *J. Mol. Biol.* 2003; 331(5): 991-1004.
32. SOUZA CDF. War economy and the COVID-19 pandemic: Inequalities in stimulus packages as an additional challenge for health systems. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2020; 53.
33. UNDERKNOWN. 2020. In: What happens in your body if you caught the Coronavírus. Toronto: what if. available in: <https://whatifshow.com/Coronavírus-animation-short-film/>. Access in: 03 March. 2020
34. UNITED NATION. Toxic lockdown culture' of repressive Coronavírus measures hits most vulnerable. Nova York: UN, 2020.
35. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Naming the Coronavírus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Genebra, Suíça: WHO, 2020.
36. WILDE AH, et al. Host Factors in Coronavírus Replication. In Roles of Host Gene and Non-Coding RNA Expression in Virus Infection. Springer International Publishing. 2018; 419:1-42.
37. WIT E, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging Coronavíruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14(8): 523-34.
38. WORLDOMETERS. Real time world statistics. COVID-19 CORONAVÍRUS PANDEMIC. Dover, Delaware: 2020.
39. XIAOWEI L, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2020; 10(2):102-108.
40. ZHANG W, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implications of multiple shedding routes. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9(1):386-9.

## CAPÍTULO 2

### **Is the ChAdOx1 Vaccine Safe and Immunogenic as Prophylactic Measure Against the Lethal Human-Coronaviruses? A Systematic Review**

(Artigo submetido ao periódico Acta Medica Iranica)

Qualis - A 2

## Is the ChAdOx1 Vaccine Safe and Immunogenic as Prophylactic Measure Against the Lethal Human-Coronaviruses? A Systematic Review

Andréia Michelle Alves Cunha de Alcântara<sup>1</sup>, Ivan de Alcântara Barbosa Barros<sup>2</sup>, Luiz Paulo de Souza Prazeres<sup>3</sup>, Ivan Barbosa Barros<sup>4</sup>, Maria De Mascena Diniz Maia<sup>1</sup>, Paulo Roberto Eleutério de Souza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Animal Bioscience, Federal Rural University of Pernambuco, Pernambuco, Brazil

<sup>2</sup>Department of Computer Engineering, Institute of Education and Research, São Paulo, Brazil

<sup>3</sup>Department of Medicine, Federal University of Alagoas, Alagoas, Brazil

<sup>4</sup>Department of Mathematics, Federal University of Pernambuco, Pernambuco, Brazil

**ABSTRACT** - Knowledge from other Coronaviruses has contributed to the development of a vaccine for the Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). As soon as the genetic sequence of SARS-CoV-2 was released, an intense global activity around different vaccine platform technologies started. Among these platforms, the viral vectored chimpanzee adenovirus Oxford1 (ChAdOx1) - previously studied for various indications, including for the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) vaccine, and currently is adapted for the ChAdOx1 nCoV-19 (novel Coronavirus-19) -. Therefore, the aim of this systematic review was to investigate the potential of the ChAdOx1 platform for the development of a vaccine for SARS-CoV and MERS-CoV, the Lethal Human-Coronaviruses (Lh-CoVs). For this purpose, a highly sensitive literary search was conducted through electronic databases that reached 1,445 related articles, of which, eight articles were elected according to previously eligibility criteria. The gathering of the articles demonstrated that the previous approaches, referring to the ChAdox1 platform, have contributed to the development of vaccines against Lh-CoVs and, that thus far, ChAdOx1 (nCoV-19 and MERS) vaccines have been shown to be safe and immunogenic. However, it is important to emphasize that further studies are needed to ensure the effectiveness of vaccines in humans.

**Keywords:** ChAdOx1; Vaccine; Coronavirus; SARS-CoV-2; MERS-CoV; COVID-19

### INTRODUCTION:

A vaccine against many strains of Coronavirus (CoVs), is the effective alternative to contain the emerging pandemics (1). Coronaviruses are a large family of viruses that cause illnesses range since common cold to severe disease (2). Thus far, among the seven zoonotic CoVs identified, four are related to minimal symptoms, while three – Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV), Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) -

have been leading with about 9.6%, 35.5% and 6.76% mortality rates, respectively (2-3).

Several resemblances in the genome and in the pathogenesis of the Lethal Human-Coronaviruses (Lh-CoVs) have been identified. To demonstrate, SARS-CoV-2 genome has 79% similarity to SARS-CoV and 50% to MERS-CoV (4). Moreover, regardless of whether Coronaviruses are lethal or not, these viruses are enveloped, single stranded Ribonucleic Acid (RNA), with a distinctive spike (S) protein responsible for mediating the attachment of the virus to the host cell receptor.

Tel: 555 (81) 97100-5457; E-mail: [amacabama@hotmail.com](mailto:amacabama@hotmail.com)

SARS-CoV S-protein attaches primarily the human Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2), whereas MERS-CoV S-protein attaches to human Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) (4-6). Therefore, the similarities among the Coronaviruses and the role of the S-protein, have been target factors for the development of vaccines (7).

Current approaches to vaccines against Lh-CoVs include: Deoxyribonucleic Acid (DNA) vaccine; subunit vaccine; virus-like particles (VLPs) vaccine; Inactivated Whole-Virus (IWV) vaccine; live attenuated vaccine; and viral vector vaccines, including from replication-deficient chimpanzee adenovirus (ChAd) (8). ChAd platform boasts a very good safety and immunogenicity profile in humans as demonstrated in clinical trials against a wide range of indications such as malaria, Human Immunodeficiency Virus (HIV), tuberculosis, influenza, hepatitis C, Ebola, and recently in trials with the ChAdOx1 vaccine candidates against MERS and SARS-CoV-2 (9-11).

The ChAdOx1 platform emerged from the vector based on a Chad Y25, which has undergone genetic modifications made through bacterial artificial chromosome system, resulting in a molecular clone of the virus, ChAdY25-E, named ChAdOX1, and currently renamed AZD1222 (11-12). The ChAdOx1 vaccines against MERS and SARS-CoV-2 are ChAdOx1 MERS, which contain MERS-CoV S-protein, and ChAdOx1 nCoV-19, which contain SARS-CoV S-protein (11-13). The Chad virus cannot be reproduced in the human body, but the genetic Coronavirus material, that is inserted in the ChAdOx1 vaccine transmits instructions for the production of Coronavirus S-protein by the adenovirus (14-15). As a result, the human Immune System (IS) induces the formation of antibodies (Abs) against the Coronavirus S-protein, protecting the individual from a possible future infection (16).

Thus far, pre-clinical and clinical trials with the ChAdOx1 platform against Lh-CoVs, have demonstrated rapid induction of both humoral, and cellular Immune Responses (IR), by increasing rate after a second dose, in

addition to an acceptable safety profile (11). These results, according to Doremalen et al., (2020a), render the ChAdOx1 platform the ideal for the development of vaccines against emerging CoVs, such as SARS-CoV-2 (1).

Therefore, due to the threat of Coronaviruses for public health, relevant studies regarding the vaccines and Lh-CoVs can be important tools for the medical-scientific-community. Then, the aim of the present systematic review was to investigate the benefits of ChAdOx1 platform as prophylactic measure for Lh-CoVs, mainly regarding the SARS-CoV-2.

## **METHODOLOGY:**

**Guidelines:** we conduct this systematic review according to the PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-Protocols) statement.

### **Criteria**

The eligible articles for the research were those related to pre-clinical and clinical trials from ChAdOx1 as vaccine for Lh-CoVs, without restriction with regard to date of publication or language.

The ineligible studies were review articles, editorials, letters, presentations, case reports, small communications, preprints, comments, book chapters, and original studies with other vaccine platforms. However, original articles about the ChAdOx1 and other approaches were selected to be used in the introduction and discussion, aiming to add value to the review.

### **Literary search**

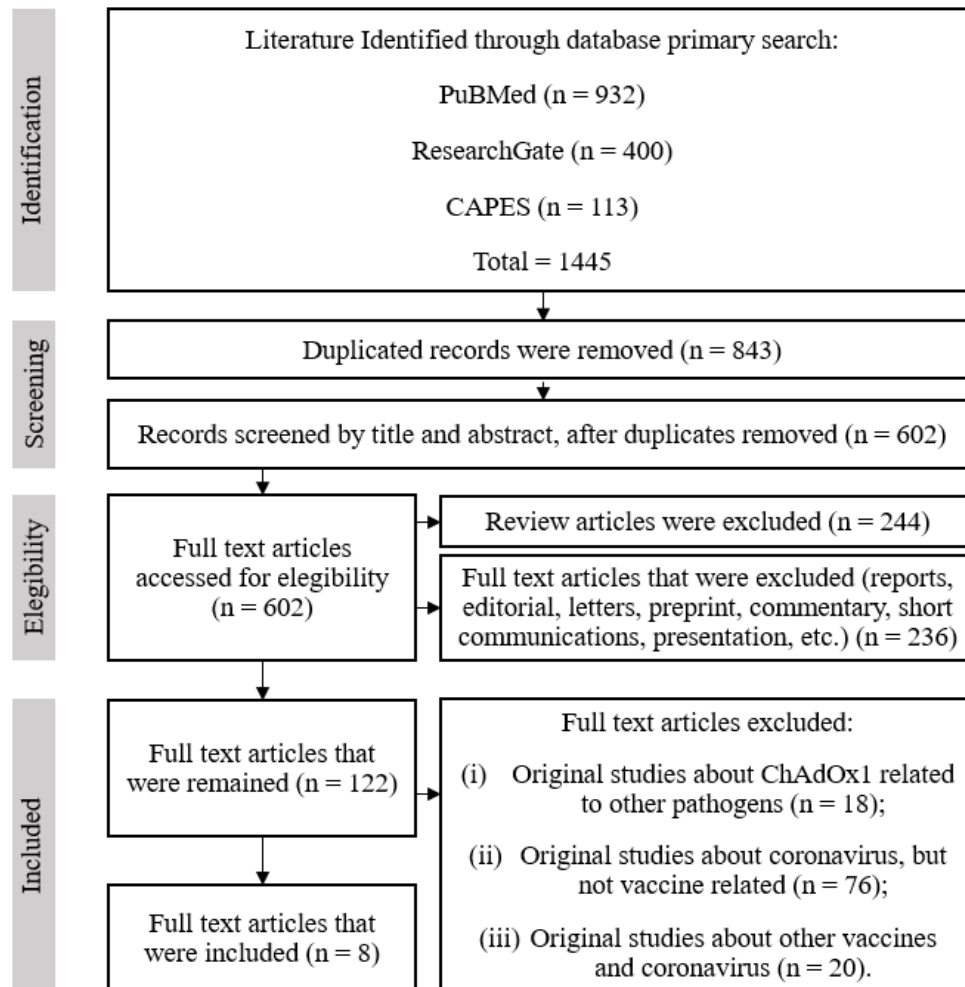
We performed a highly sensitive literary search in order to answer the leading question: Is the ChAdOx1 safe and immunogenic to be administered as prophylactic measure for the lethal human Coronaviruses?.

We searched the electronic databases from PubMed Central, CAPES periodicals, and ResearchGate, from December 2019 up to

September 30, 2020, with the terms: ChAdOx1 and Coronavirus; ChAdOx1 and MERS; ChAdOx1 and SARS; ChAdOx1 and SARS-CoV-2. Then, we tabulated the articles and removed the duplicates; next, we analyzed the

titles and the abstracts; and finally, we thoroughly analyzed the remained articles. The strategy is demonstrated in the PRISMA flow diagram (Figure 1).

**Figure 1.** Prisma flow chart for the systematic review



**Fig.1.** PRISMA flow diagram for the current Systematic Review process, indicating the study selection and analyzed results.

In order to facilitate the data collection and to determine the inclusion or exclusion of the studies with greater reliability, the clinical question was structured according to the acronym PICOT. P-participant: animals or human; I-intervention: ChAdOx1 vaccine (regardless dosage or regimen); C-Control: placebo, another vaccine, or ChAdOx1 in different applications; O-Outcome: adverse events and clinical aspects after vaccination,

cellular and humoral responses (regardless of viral challenge or animal sacrifice); T-study design (17).

To appraise the methodological and evidence quality of the studies, we access the Critical Appraisal Skills Program (18), focusing on the following issues: aim of the research; methodology; assertiveness of the results; rigor in data analysis; confounding factors, and research value (Figure 2). Beyond



that, in order to minimize the risk of bias, any ambiguity during study was resolved by authors mutual discussion and consensus.

**Figure 2.** Methodological quality assessment and evidence quality assessment from the articles.

Article	Was there a clear statement of the aims of the research?	Was the methodology appropriate for addressing the research goal?	Was the data analysis sufficiently rigorous?	Was there a clear statement of findings?	Which confusing variables did the authors elucidate?	Did the research add value to the medical / scientific community?
N. van Doremalen et al., 2020b	Yes	Yes	Yes	*Partially	Case-control	Yes
Simon P. Graham et al., 2020	Yes	Yes	Yes	Yes	Case-control	Yes
N. van Doremalen et al., 2020a	Yes	Yes	Yes	*Partially	Case-control	Yes
<u>Naif Khalaf Alharbi</u> et al., 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Case-control	Yes
<u>Naif Khalaf Alharbi</u> et al., 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Case-control	Yes
<i>Vincent J Munster et al., 2017</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	Case-control	Yes
Pedro M. Folegatti et al., 2020a	Yes	Yes	Yes	Yes	Case-control	Yes
Pedro M. Folegatti et al., 2020b	Yes	Yes	Yes	Yes	Case-control	Yes

**Fig.2.** \* The tests referring to Rhesus macaques were very clear. However, the data regarding to the number of mouse in the experiment group were not completely evident.

## RESULTS:

We identified from PubMed Central, CAPES periodicals and ResearchGate, 932,

113, and 400 articles respectively, totaling 1,445 articles. Of the 602 articles screened, only eight (8) articles contained eligible trials about ChAdOx1 vaccine and the Lh-CoVs.

Five (5) articles addressed MERS-CoV, three (3) articles approached SARS-CoV-2, and zero (0) article referred to SARS-CoV. The selected articles were written in English and published between 2017-2020. The remaining 594 articles did not meet the eligibility criteria and were excluded (Figure 1).

Referring to elected articles for ChAdOx1-MERS, four (4) presented pre-clinical tests using mice, camels and Rhesus macaques (about 6 animals on average per experiment group) and 1 article presented clinical trial with 19 participants of the experiment group. Regarding ChAdOX1 nCoV-19, of the three (3) elected articles, 2 presented pre-clinical trials using mice, pigs, and Rhesus macaques (about 6.5 animals on average per experiment group) and one (1) article presented one ongoing clinical trial with 543 participants of the experiment group.

## PRE-CLINICAL TRIALS:

### **Pre-clinical trials: two (2) articles presented data for the analysis of the immunological response after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination**

The studies were based on the administration of ChAdOx1 nCoV-19 containing the full-length spike protein of SARS-CoV-2 (GenBank YP\_009724390.1) or SARS-CoV-2 (GenBank MN908947), with or without human tissue Plasminogen Activator (tPA) gene - a serine protease that cleaves peptide bonds in proteins -, and with or without Tissue Culture Infectious Dose (TCID)<sub>50</sub> of SARS-CoV-2 (GenBank MN985325.1) as challenge.

Doremalen et al., (2020b), in order to test the protective efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 and the absence of enhanced disease upon infection, conducted two trials: with mice and with Rhesus macaques.

1) In mouse test, the author administered  $6 \times 10^9$  ChAdOx1 nCoV-19 virus particle (vp) containing tPA. As a result, 100% of vaccinated mice produced specific Immunoglobulin-G (IgG) against S-protein and virus-specific neutralizing antibodies (nAbs) as early as 14 days post vaccination.

2) In Rhesus macaques, the author administered  $2.5 \times 10^{10}$  vp/tPA ChAdOx1 nCoV-19, prime-only regimen (28 days before challenge) or prime-boost regimen (56 and 28 days before challenge). As a result, 100% of the macaques developed S-specific Abs as early as 14 days post vaccination, and after challenge with  $2.6 \times 10^6$  (TCID)<sub>50</sub> - SARS-CoV-2, 100% prime-boost and 33 % prime-only animals produced Immunoglobulin-M (IgM).

Graham et al., (2020), in order to compare the immunogenicity of either one or two doses of ChAdOx1 nCoV-19, performed two trials: with mice and with pigs.

1) in mouse test, the author administered  $6.02 \times 10^9$  vp of ChAdOx1 nCoV-19 on day 0 and on day 28, whereas prime-only mice received a single dose on day 28. As a result, after 49 days, was observed a significant increase in Flavonol synthase/flavanone 3-hydroxylase Abs (FL-S) binding titers in prime-boost animals compared to their prime-only counterparts.

2) in pigs, the author administered  $5.12 \times 10^{10}$  vp ChAdOx1 nCoV-19 on day 0 (prime-only) and on day 0 and day 28 (prime-boost) and, tested the animal's blood for up to 42 days after vaccination. As a result, after the prime immunization, SARS-CoV-2 nAbs titers were detected in 2/3 prime-boost and 2/3 prime-only pigs, with increased titers in all prime-boost pigs, which were significantly greater than the earlier timepoints and the titers measured in the prime-only group. In addition, S-specific T cell responses were significantly greater in the prime-boost pigs compared to prime-only animals.

### **Pre-clinical trials: three (3) articles presented data for the analysis of the immunological response after ChAdOx1 MERS vaccination**

The studies were based on the administration of ChAdOX1 MERS-CoV containing the full-length spike protein (Genbank KJ650098.1), with or without a challenge of viral injection, or with a challenge based on the natural exposure.

Doremalen et al., (2020a), conducted two trials, in order to investigate the ChAdOx1 MERS efficacy after a single dose: with Rhesus macaques and with mice.

1) in Rhesus macaques test, the author administered  $3.9 \times 10^8$  vp ChAdOx1 MERS either via prime-boost or prime-only regimen. Then, they challenged the macaques with  $7 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub> - HCoV. As a result, 100% of animals developed S-protein-specific IgG, as early as 14 days post vaccination, and more than 90% of animals developed nAbs after a second dose.

2) in mice, the authors analyzed the vaccine cross-protection for six different MERS-CoV strains. They administered  $10^8$ vp ChAdOx1 MERS at day 0 and, 28 days later, they challenged the animals with  $10^4$  TCID<sub>50</sub> of one of six diverse MERS-CoV strains (Figure 3). As a result, 100% of the animals survived regardless of the challenge virus used.

Alharbi et al., (2019) also accomplished two simultaneous trials: 1) Evaluation of the immunogenicity of ChAdOx1 MERS in dromedary camels, either seropositive or seronegative for MERS-CoV; 2) Evaluation of the age effect on vaccine immunogenicity in seronegative dromedary calves (less than 1 year and between 1 year and two years).

1) In the study with camels, they administered  $10^9$  vp of the ChAdOx1 MERS, either prime-boost or prime-only regimen. Then, they placed vaccinated camels in the same location as the infected ones, and as results: in seronegative group, before challenge, 100% of camels that have received boost vaccination had the anti-S1-Abs detectable and, after challenge, 100% of camels had Abs levels increased; in seropositive group, before challenge, 100% of camels enhanced anti-S1-Abs titer and, after challenge, the Abs levels increased (21).

2) In the study with calves, 50% of them (under 1 year old), received one (1) dose of the ChAdOx1 MERS, while 50% of calves (between 1 and 2 years old) received two (2) doses of the vaccine. As a result, no anti-S1-Abs were detected in the calves (under 1 year old), except for one calf with very low level of Abs. Whereas Abs were detected in the older calves (between 1 and 2 years) (21).

In a mouse model study that lasted 42 days, Alharbi et al., (2017) investigated the functionality of tPA in the vaccine, from the administration of  $10^8$  vp ChAdOx1 MERS with or without tPA, at prime-only and prime-boost regimens. As a result, ChAdOx1 MERS / tPA induced significantly higher S-specific Abs than ChAdOx1 MERS without tPA, as well as serum Abs induced by ChAdOx1 MERS / tPA showed higher neutralization activity than without tPA (22).

### **Pre-clinical trials: adverse events and clinical aspects of ChAdOx1 nCoV-19 and of ChAdOx1 MERS**

The analysis regarding to adverse events and clinical aspects after ChAdOx1 vaccination was conducted based on one study about ChAdOx1 nCoV-19 and three studies about ChAdOx1-MERS.

Doremalen et al., (2020a and 2020b), accomplished two studies: ChAdOx1 nCoV-19 and ChAdOx1 MERS. Both studies based on standard nonhuman primate scoring sheet (sNHPs), focusing on areas such as general appearance, nasal discharge and food intake. Regarding to the ChAdOx1 nCoV-19, 100% of the vaccinated Rhesus macaques had no adverse events, nor symptoms of lung disease, and all lungs were histologically normal without evidence of viral pneumonia or immune-enhanced inflammatory disease. Likewise, ChAdOx1 MERS-vaccinated animals had no lung lesions, nor consolidation or pulmonary congestion, and lower clinical sNHPs than control group (1,19).

Alharbi et al., (2019) evaluated the clinical aspects after ChAdOx1 MERS vaccination from the camels nasal discharge's abundance, scored from 0 (normal) to 3 (severe) during 14 days after challenge. As a result, vaccinated seropositive and seronegative camels obtained a significantly reduction in the nasal discharge over time as compared to control camels.

In like manner, Munster, et al., (2017) in a study that lasted 56 days, administered  $10^8$  vp ChAdOx1 MERS in mice. Then, after 28 days, they injected a lethal dose of  $10^4$  TCID<sub>50</sub> MERS-CoV in the animals. As a result, no

signs of disease were found, no significant loss of body weight, no ruffled fur and lethargy at any vaccinated mice (23).

### **Pre-clinical trials: Viral load of ChAdOx1 nCoV-19 and of ChAdOx1 MERS.**

The analysis of viral load after vaccination was conducted based on one study about ChAdOx1 nCoV-19 and three studies about ChAdOx1-MERS.

Referring to ChAdOx1 nCoV-19, Doremalen et al., (2020b), demonstrated that only 17% of vaccinated Rhesus macaques had viral guide RNA (gRNA) and single guide RNA (sgRNA), even as the viral load was significantly lower in vaccinated macaques compared to the control group.

Doremalen et al., (2020a) detected infectious viruses in 50% and 25% of Rhesus macaques vaccinated with ChAdOx1 MERS prime-only and prime-boost regimens, respectively. Moreover, viral messenger RNA (mRNA) of animals in the prime-boost group was only detected at 1-Day Post Infection (DPI) in 41.6% of animals, and 3 DPI in 8.3% of the animals. Besides that, Doremalen et al., (2020a) detected a reduced amount of viral mRNA in the mice that received prime-only ChAdOx1 MERS.

Alharbi et al., (2019), reported in the study referring to ChAdOX1 MERS, that 100% of vaccinated animals had a decrease on viral RNA to undetectable levels by 14 post challenge. These results added value to the study by Munster, et al., (2017), trial on mouse model, which even after the administration of a lethal MERS-CoV dose, no viral RNA was detected at any of the ChAdOx1 MERS vaccinated mice.

### **CLINICAL TRIALS:**

#### **Clinical trials: immunological and adverse events of ChAdOX1 nCoV-19 and ChAdOx1 MERS**

Currently, there are one (1) complete human study with ChAdOx1 MERS and one (1) ongoing human study with ChAdOx1 nCoV-19. Both conducted by Folegatti et al., (2020a e 2020b).

1) ChAdOx1 MERS study began in 2018, aiming to access: a) safety and tolerability; b) cellular and humoral immunogenicity. A total of 24 enrolled participants received a single intramuscular injection of ChAdOx1 MERS at (low, medium, and high) doses, with or without tPA. All participants were available for follow-up at 6 months, but five were lost to follow-up at 12 months. a) Referring to the safety and tolerability: 92 (74%) of 124 solicited adverse events reported were mild, 31 (25%) were moderate, and all were self-limiting; possible unsolicited adverse events reported were predominantly mild and resolved with a period of 12 months; the proportion of moderate to severe adverse events was significantly higher in the high-dose group. b) Referring to the cellular and humoral immunogenicity: a significant increase from baseline in T-cell and IgG responses to the MERS-CoV S-protein was observed at all doses, and nAbs against live MERS-CoV were observed in (44%) of the high-dose group.

2) The study of ChAdOx1 nCoV-19 established to access: a) safety; b) reactogenicity; c) immunogenicity. The trial is still ongoing, and so far there are 1077 adult participants, of whom 543 were vaccinated with  $5 \times 10^{10}$  vp ChAdOx1 nCoV-19, (533 by prime-only, and 10 by boost regimen at day 0 and 28). As a result: a) Local and systemic reactions such as pain, feeling feverish, chills, muscle ache, headache, and malaise were common; b) So far, no serious adverse events was proved to be vaccine related; c) S-specific T-cell responses peaked on day 14 at 7,91% of participants, as well as Anti-S-IgG response rose by day 28 at 23,38% and were boosted following a second dose for the 10 participants. The summary of results is demonstrated in (Figure 3) and (Figure 4).

**Figure 3.** Summary of results

Reference	Participant	Sample size	Total period (days)	ChAdOX1 nCoV-19 vaccine dosage/vp	Study Design	Endpoint
N. van Doremalen et al., 2020b	Rhesus macaques	12	63	$2.5 \times 10^{10}$	Case-control, randomized and blind	Prevented pneumonia
	BALB/c and outbred CD1 mice	*---	14	$6 \times 10^9$ /tPA		Promoted nAbs
Simon P. Graham et al., 2020	BALB/c) and Outbred (CD1) mice	13	49	$6.02 \times 10^9$	Case-control, randomized and blind	Increased Abs/FLS
	Pigs	6	42	$5.12 \times 10^{10}$		Boost regimen Promoted Higher immunogenic response
Reference	Participant	Sample size	Total period (days)	ChAdOX1 MERS Dosage vp	Study Design	Endpoint
N. van Doremalen et al., 2020a	Rhesus macaques	12	62	$3.9 \times 10^8$	Case-control, randomized and blind	Reduced severe illness Promoted limitation of mRNA, besides the absence of viral RNA in boost regimen
	Balb/c mice transgenic for hDPP4	*---	28	$10^8$		A single dose protected 100% of the mice against six MERS-CoV strains
Naif Khalaf Alharbi et al., 2019	Dromedaries camels	10	365	$10^9$	Caso-control	A single dose boosted Abs in old seropositive camels and decreased viral title to undetectable
	Dromedaries calves	05	196	$10^9$		At least two doses of vaccine were required to induce Abs in young seronegative calves

Naif Khalaf Alharbi et al., 2017	BALB/c mice	06	42	10 <sup>8</sup> / tPA	Case-control	A single dose with and without tPA elicited cellular immunity and nAbs
Vincent J Munster et al., 2017	BALB/c mice expressing the human dipeptidyl peptidase hDPP4	10	65	10 <sup>8</sup>	Case-control, randomized and blind.	Protected mice from infection even after a lethal dose of the MERS-CoV
<b>Reference</b>	<b>Participant</b>	<b>Sample size</b>	<b>Total period (days)</b>	<b>ChAdOx1 MERS or nCoV-19 dosage/vp</b>	<b>Study Design</b>	<b>Endpoint</b>
Pedro M. Folegatti et al., 2020a	Human 18-50 years old	19	365	ChAdOx1 MERS 5 x 10 <sup>9</sup> 2.5 x 10 <sup>10</sup> 5 x 10 <sup>10</sup>	Randomized and uncontrolled	Was safe at all doses  Elicited both humoral and cellular responses
Pedro M. Folegatti et al., 2020b	Human 18-55 years old	533 <hr/> 10	ongoing	ChAdOx1 nCoV-19  5 x 10 <sup>10</sup> prime-only  5 x 10 <sup>10</sup> prime-boost	Single blind, randomized and controlled	Elicited both humoral and cellular responses  Booster immunization augmented Abs titers

**Fig.3.** Results of: reference, participant species, sample size, experiment period, type of vaccine, dosage, study design and Endpoint. \* The tests referring to Rhesus macaques were very clear. However, the data regarding to the number of mouse in the experiment group were not completely evident.

**Figure 4.** Summary of vaccines and challenges

Reference	Participant	Vaccine	Genbank vaccine	Challenge	Genbank Challenge
N. van Doremalen et al., 2020b	Rhesus macaques	SARS-CoV-2	YP_009724390.1	2.6 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> SARS-CoV-2 strain nCoV-WA1-2020	MN985325.1

N. van Doremalen et al., 2020a	Rhesus macaques	MERS-CoV	KJ650098.1	7 x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> HCoV-EMC/2012	JX869059
	Balb/c mice transgenic for hDPP4			10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub>	
				Hu/HCoV/EMC/ 2012	JX869059
				-----	-----
				Hu/Saudi Arabia/Rs924/2015	KY688119
				-----	-----
				Hu/Korea- /Seoul/SNU1-035/2015	KU308549
-----	-----				
				Riyadh/KSA18013832/2018	MN723544
				-----	-----
				Camel/Saudi Arabia/KFUHKU1/2013	KJ650297
				-----	-----
				Camel/Burkina Faso/CIRADHKU785/2015	MG923471
				-----	-----
Vincent J Munster et al., 2017	BALB/c mice expressing the human dipeptidyl peptidase hDPP4	MERS-CoV	KJ650098.1	10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> HCoV-EMC2012	JX869059

**Fig.4.** Challenges reference: GenBank ® -The National Institutes of Health (NIH)

## DISCUSSION:

To the best of our knowledge, herein we reported the first systematic review summarizing the benefits of the ChAdOX1 platform as a prophylactic measure for Lh-CoVs. The articles approaches agreed that both ChAdOx1-MERS and ChAdOx1

nCoV-19 vaccine candidates elicit nAbs, reduce the severity of the disease, in addition to demonstrate an acceptable safety profile.

Certainly, there were some limiting factors in the research. For instance, the

heterogeneity of the study designs, the sample sizes, the different vaccine dosages, and unfinished trials. Nevertheless, the previous approaches with the ChAdOx1 MERS contributed to elucidate the search target, - the benefits of ChAdOx1 platform as prophylactic measure against Lh-CoVs, mainly regarding the SARS-CoV-2 - (3,24-25).

According to WHO, an ideal vaccine for Coronaviruses must fulfill requirements inherent to those expected for other vaccines: be safe in the short term and in the long term, be safe at different groups of age, ideally prime-only regimen, and provide immunity for as long as possible (8).

In this context, Doremalen et al., (2020a) added: “a unique vaccine against many lethal Coronavirus is the alternative to control the current pandemic”. They demonstrated that the ChAdOx1 MERS Qatar / 2/2014, not only protected animals from severe disease, but also provided cross-immunity for six different Coronavirus strains.

Thus far, there is no study regarding ChAdOx1 nCoV-19 cross-immunity. In fact, there are few studies with attention to ChAdOx1 nCoV-19 (11,19-20). However, previous tests using the ChAdOx1 MERS platform from: animal model, vaccination regimens, safety and immunogenicity (1,21-23), as well as clinical trials, have been facilitating the development of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (13). To demonstrate, as soon as the SARS-CoV-2 genome was sequenced, Doremalen et al., (2020a) immediately adapted the ChAdOx1 MERS platform for the ChAdOx1 nCoV-19, thus enabling pre-clinical and clinical trials from the new ChAdOx1 platform (22).

Equally under those circumstances, Graham et al., (2020), demonstrated that ChAdOx1 nCoV-19 prime-boost regimen has potential to induce higher T cell response, as well as enhance Abs response. These results imply that the combination of nAb and antigen-specific T cells would act in synergy to prevent and control infection,

and notably suggest that boost regimen has better reliability.

Comparatively, Alharbi et al., (2019) demonstrated that at least two doses of ChAdOx1 MERS are required to induce Abs in young seronegative calves and conversely, in older seronegative camels, a single dose of the ChAdOx1 MERS elicits systemic and local nAbs. These events suggest that seronegative calves were truly immune naive to MERS-CoV, possibly without any cross-protection, and that greater vaccine responsiveness occurs in older animals because they have more mature IS.

Since the articles (20 and 21) elucidated the advantages of boost vaccination, and the article (21) connects IR to age in large animals, it is important to emphasize that the trials have not yet reached at least two criteria of those established by WHO: be effective with just one shot, as well as for the extremes of ages.

Another important observation is that, whether we compare human trials conducted by Folegatti et al., (2020b) and WHO standards for an ideal vaccine, we are about to infer that ChAdOx1 MERS fulfills several WHO criteria. As an illustration, Folegatti et al., (2020b) demonstrated that the vaccine induced seroconversion in the majority of participants, T-cell responses in all of them, in addition to protection last up to 1 year, without severe adverse events.

As noted before, there are no human studies related to ChAdOx1 MERS with participants of extreme ages (children and elderly). As a matter of fact, not even to ChAdOx1 nCoV-19. However, ongoing trials with ChAdOx1 nCoV-19 are going to fill these and other gaps regarding the ChAdOx1 platform and the standards established by WHO. Thus far, according to Folegatti et al., (2020a), the ChAdOx1 nCoV-19 has an acceptable safety profile, and homologous boosting increased Abs responses, besides the induction of humoral and cellular immune responses.



## CONCLUSION:

As the final analysis, the gathering of articles relating the benefits of the ChAdOx1 platform vaccine against Lethal Human Coronaviruses, demonstrated that previous approaches with the ChAdOx1 MERS have been contributing to the development of the ChAdOx1 nCoV-19. Although more time and more studies are needed, thus far, ChAdOx1 platform has been shown to be safe and immunogenic as prophylactic measure against Lh-CoVs, including for SARS-CoV-2.

## CONFLICT OF INTEREST:

We have no conflict of interest to declare.

## REFERENCES:

1. Doremalen VN, Haddock E, Feldmann F, Meade-White K, Bushmaker T, Fischer RJ, et al. A single dose of ChAdOx1 MERS provides protective immunity in Rhesus macaques. *Science Advances* 2020a; 6:24.
2. U.S. Human Coronavirus Types. Atlanta, Georgia: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases (Accessed, July 28, 2020, at <https://www.cdc.gov/Coronavirus/types.html>).
3. Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic Coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:3-181-192.
4. Lanying Du, Yang Y, Yusen Z, Lu L, Fang L, & Shibo J. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. *HHS Public Access* 2017; 21:2-131-143.
5. Arno RB, Amaal EA, Wim T, Jan-Luuk H, Gerjan JN, Sanne JG, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of Pathology* 2020; 251:3-228-248.
6. Muller MA, Raj VS, Muth D, Meyer B, Kallies S, Smits SL, et al. Human Coronavirus EMC does not require the SARS-Coronavirus receptor and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines. *mBio* 2012; 3:6-00515.
7. Yuan H, Chan Y, Xin-feng X, Wei X & Shu-wen L. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020; 41:1141-1149.
8. U.S. What we know about COVID-19 vaccine development. Geneva, Switzerland: THE LATEST ON THE COVID-19 GLOBAL SITUATION & VACCINE DEVELOPMENT, 2020. (Accessed, October, 27, 2020, at: [https://www.who.int/docs/default-source/Coronavirus/risk-comms/updates/update37-vaccine-development.pdf?sfvrsn=2581e994\\_6](https://www.who.int/docs/default-source/Coronavirus/risk-comms/updates/update37-vaccine-development.pdf?sfvrsn=2581e994_6))
9. Ewer KJ, Lambe T, Rollier CS, Spencer AJ, Hill AVS & Dorrell L. Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. *Curr. Opin. Immunol.* 2016; 41:47-54.
10. Wit E, Doremalen NV, Falzarano D & Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging Coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol* 2016; 14:523-534.
11. Folegatti PM, Katie J Ewer KJ, Aley PK, Brian Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, 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. *Lancet* 2020a; 396:10249 - 467-478.

12. Dicks MDJ, Alexandra J, Spencer AJ, Nick J, Edwards NJ, Wadell G, et al. A Novel Chimpanzee Adenovirus Vector with Low Human Seroprevalence: Improved Systems for Vector Derivation and Comparative Immunogenicity 2012; PLoS ONE 7:7- 40385.
13. Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, Lopez FR, Bellamy D, Kupke A, 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. *Lancet Infect Dis* 2020b; 20:7-816-826.
14. Hassan AO, Kafai NM, Dmitriev IP, Fremont DH, Curiel DT, Diamond MS, et al. A Single-Dose Intranasal ChAd Vaccine Protects Upper and Lower Respiratory Tracts against SARS-CoV-2, *Cell* 2020; 183:1-169-184.e13.
15. Clinical Trials Registry. A Study of a Candidate COVID-19 Vaccine (COV001). England, UK: National Library of Medicine, 2020. (Accessed, March 27, 2020, at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324606>).
16. Clinical Trials Arena University of Oxford starts enrolment for Covid-19 vaccine trial, 2020. (Accessed March 30, 2020 at: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/oxford-university-covid-19-vaccine-trial/>).
17. BRASIL. PRISMA- transparente reporting of systematic reviews and meta-analyses. 2015. (Accessed, May 5, 2020, at <http://www.prisma-statement.org/>).
18. Critical Appraisal Skills Programme (2019). CASP (Qualitative research insert name of checklist i.e. Systematic Review) Checklist. Accessed, July 6, 2020, <https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-> Qualitative-Checklist-2018\_fillable\_form.pdf).
19. Doremalen NV, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Julia R. Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* 2020b; 586: 578–582.
20. Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Rammerstorfer SB, Wright D, Ulaszewska M, 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* 2020; 5:1.
21. Alharbi NK, Qasim I, Almasoud A, Aljami HA, Alenazi MW, Ali Alhafufi A, et al. Humoral Immunogenicity and Efficacy of a Single Dose of ChAdOx1 MERS Vaccine Candidate in Dromedary Camels. *Scientific Reports*; 2019: 16292.
22. Alharbi NK, Padron-Regalado E, Thompson CP, Kupke A, Wells D, Sloan MA, et al. ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice. *Vaccine* 2017; 35:30-3780–3788.
23. Munster VJ, Wells D, Lambe T, Wright D, Fischer RJ, Bushmaker T, et al. Protective efficacy of a novel simian adenovirus vaccine against lethal MERS-CoV challenge in a transgenic human DPP4 mouse model. *NPJ Vaccines* 2017; 2:1.
24. U.S. Investigational ChAdOx1 nCoV-19 vaccine protects monkeys against COVID-19 pneumonia. Bethesda: *National Institutes of Health (NIH)*, 2020. (Accessed, July 02, 2020, at <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/investigational-chadox1-ncov-19-vaccine-protects-monkeys-against-covid-19-pneumonia>).
25. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, G. Ippolito G, & Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely

related? Clin Microbiol Infect 2020; 26: 6-729-734

## 5 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 contribuiu para o aumento do número de casos da doença e de óbitos, confirmando a necessidade de implementação de medidas restritivas, que consequentemente 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.

## **ANEXOS**

**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*

---

**DIAGNOSTICO 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.

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: _____

**ANEXO B** - Comprovante de publicação do artigo 1 (periódico Acervo Saúde, Qualis B2).

acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/4468



[Início](#)
[Sobre](#)
[Publicações](#)
[Como Publicar](#)
[Contato](#)

[Início](#) / [Arquivos](#) / v. 12 n. 10 (2020): Revista Eletrônica Acervo Saúde (ISSN 2178-2091) | Volume 12 (10) | 2020  
 / Revisão Bibliográfica

## Covid-19: da infecção às medidas protetivas e as consequências na economia mundial

[PDF \(English\)](#)

Publicado Oct 30, 2020

DOI  
<https://doi.org/10.25248/reas.e4468.2020>

Andréia Michelle Alves Cunha de Alcântara  
 Ivan de Alcântara Barbosa Barros  
 Victor Mendonça Galvão  
 Ivan Barbosa Barros  
 Paulo Roberto Eleutério de Souza

### Resumo

**Objetivo:** realizar uma revisão de literatura que aborde os principais conteúdos sobre a COVID-19 (coronavirus disease): epidemiologia, virologia do SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave- Coronavirus-2), patogenia, transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico, potencial tratamento, profilaxia e os impactos negativos



**ANEXO C – Comprovante de submissão do artigo 2 (periódico , Acta Medica Iranica, Qualis A2).**

The screenshot shows a web browser window displaying the Acta Medica Iranica Submissions page. The browser's address bar shows the URL: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/submissions>. The page title is "Acta Medica Iranica" and the page content is titled "Submissions". The page has a dark blue sidebar on the left with the "Submissions" menu item highlighted. The main content area has a "Submissions" header and a "My Assigned" section. The "My Assigned" section contains a table with one submission entry:

ID	Author(s)	Title	Status
0931	andrea michelle alcantara, Ivan da Alcântara Barbosa Barros, Luiz Paulo de Souza ...	Is the ChAdOx1 Vaccine Safe and Immunogenic as Prophylactic Measure Against the Let...	Review

The submission entry includes a "Review" button and a "0/0" rating. The page also shows a "New Submission" button and a search bar. The browser's taskbar at the bottom shows the date and time as 13:11 on 21/01/2021.

## **ANEXO D – Normas de submissão do artigo ao periódico Acta Medica Iranica**

### **Author Guidelines**

#### **A GUIDE FOR AUTHORS**

##### **1.1. Editorial policy**

*Acta Medica Iranica* is a free per-review journal and publishes original papers related to all areas of basic and clinical medical sciences. Reviews, Educational, symposia, short communications, and letters to the Editor are also accepted. Case reports are considered if justified by their unique significance. Prior consultation with the editor is recommended before preparing or submitting review articles.

Manuscripts are accepted on condition that they have not been previously published or submitted for publication, and are not going to be sent to other journals. This restriction does not apply to works published in a form of abstracts or summaries. After the article was accepted in *Acta Medica Iranica*, if author(s) publish the article in another journal, according to our policy, it will be publish again as punishment.

Manuscripts should be submitted online via the *Acta Medica Iranica* online manuscript submission and review system. At the time of submission, complete contact information (postal/mail address, e-mail address, telephone, mobile (necessary), and fax numbers) for the corresponding author is required. First and last names, e-mail addresses, and institutional affiliations of all coauthors are also required. Manuscripts submitted through the online system should not also be submitted by mail or e-mail. After the manuscript is submitted online, the corresponding author will receive a manuscript number. See Manuscript Preparation and Submission Requirements, and other details in these instructions for additional requirements.

Responsibility lies entirely with the author(s), specially corresponding author, for all statements contained in the paper, including bibliographic references. If any mistake has happened in the published paper by authors, they are not allowed to write to PubMed directly and no erratum article will be printed in journal. So it is better to check article accurately before publishing.

Final decision on an article will be made by Editorial Boards after consideration of reviewers' evaluation.

Manuscripts submitted to the journal are accepted on the understanding that the recommendations of the Declarations of Helsinki and Tokyo, for humans, and the European Committee guidelines for the use of experimental animal have been adhered to. Authors must state in the manuscript that the protocol complies with these guidelines and are approved by their institutional ethics committee. For any investigation involving human subject(s), informed consent must be obtained from the subject(s) and/or their guardian(s) and this must be clearly stated in the paper.

The submitted manuscript should be accompanied by a written statement that the manuscript has not and will not be published or submitted in whole or in part in any other journal. This statement should have the signature of all authors.

### **1.2. Form of Manuscript**

Manuscript should be typewritten with single spacing, and with normal margin.

Authors not fully acquainted with proper English usage should have their manuscripts read by a colleague proficient in English before submission of the manuscript. On their acceptance, manuscripts will, if necessary, be revised for English style and language. Should the change be extensive, the manuscripts will be returned to the authors for retyping. Webster's New International Dictionary or the Oxford English Dictionary should be consulted for spelling. Latin plurals should not be used if the English equivalent has become the accepted form, e.g. not formulae. Use of hyphens, capital letters and numbers written or spelled out (e.g. 6 or six) should be consistent throughout the manuscript. Words at the end of a line should not be hyphenated. Latin words should be italicized (e.g. *in vitro*, *in vivo*, *i.e.*, *per se*, *etc.*).

Ensure that the letter 'l' and digit '1' (also letter 'O' and digit '0') have been used properly.

### **1.3. Abbreviations**

Abbreviations are a hindrance for the reader. Use as few abbreviations as far as possible and write out names of compounds, receptors, procedures, *etc.*, in full throughout the text of the manuscript.

## **2. Organization and style of manuscripts**

Authors should consult a current issue of the journal the general manner of presentation. Manuscripts should be written in clear, concise English. Terms that are not generally understood and insider's jargon should be avoided. For writing use "Times New Roman" font by the size of 12.

## **2.1. Full-length manuscripts and short communications**

### **2.1.1. General**

The manuscript of a short communication (which should not exceed 4 pages in print, *i.e.* aprox. 2000-2300 words including abstract, legends and references) and a full-length paper should be arranged as follows:

Title page (first page): title (not exceeding 100 characters including space between words); surname(s) of author(s), preceded by one name spelled out in full; name and address of the establishment where the work was done; name, full postal address, telephone, fax number and e-mail address of the author to whom proofs and other correspondence should be sent. Second page: abstract and keywords (indexing terms, normally 4-6 items). The abstract should include: the reason why the experiments were done, a very brief description of the experiments (including species, tissue, procedures, *etc.*), followed by the main results, and finally, a conclusion giving the relevance of the results to the question asked. The abstract must be completely self-explanatory. The abstract should be between 200 to 250 words (100-150 words for short communications and case reports). No footnotes and subtitles may be used and a reference, if cited, must be given in full.

Third page onward, body of the manuscript, divided in to the following sections: 1. Introduction: The introduction should assume that the reader is knowledgeable in the field and should therefore be as brief as possible. State the purpose of the article and summarize the rationale for the study or, observation. Give only strictly pertinent references and do not include data or coclusion from the work being reported.

### **2.1.2. Materials and Methods**

Describe your selection of the observational or experimental subjects (patients or laboratory animals, including controls) clearly. Identify the age, sex, and other important characteristics of the subjects. The definition and relevance of race and ethnicity are ambiguous. Authors should be particularly careful about using these

categories. Identify the methods, apparatus (give the manufacturer's name and address in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Procedures detail that has been published previously should be referred to by citation. When a modified procedure is used, only the author's modifications of the previously published method need to be given in detail. SI units should be used throughout the text. Identify precisely all drugs and chemicals used, including generic names (s), dose (s), and route (s) of administration. Reports of randomized clinical trials should present information on all study elements, including the protocol (study population, interventions or exposures, outcomes, and the rationale for statistical analysis), assignment of interventions major study elements, including the protocol (study population, interventions or exposures, outcomes, and the rationale for statistical analysis), assignment of interventions (methods of randomization, concealment of allocation to treatment groups), and the method of masking (blinding). Authors submitting review manuscripts should include a section describing the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing data. These methods should also be summarized in the abstract. Reports of experiments involving patients and healthy volunteers must demonstrate the steps taken to obtain consent and to maintain confidentiality. The procedures followed must be in accordance with institutional, regional, international guidelines and conform to accepted ethical standards.

### **2.1.3. Results**

Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all the data in the tables or illustrations; emphasize or summarize only important observations. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as the use of P-value, which fails to convey important quantitative information.

Report complications of treatment. Give numbers of observations. Report losses to observation (such as dropouts from a clinical trial). Specify the statistical methods used to analyze the data. Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess its support. Use graphs as an alternative to tables with many entries; do not duplicate data in graphs and tables. Avoid non technical uses of technical terms in statistics.

### **2.1.4. Discussion**

Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow them. Do not repeat in detail data or other material given in the Introduction or the results section. Include in the Discussion section the implications of the findings and their limitations, including implications for further research. Relate the observations to other relevant studies. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not completely supported by the data. In particular, authors should avoid making statements on economic benefits and costs unless their manuscript includes economic data and analysis. Avoid claiming priority and alluding to work that has not been completed. State new hypotheses when warranted, but clearly label them as such. Recommendations, when appropriate, may be included.

### **2.1.5. Acknowledgements**

These should be included at the end of the text and not in footnotes. Personal acknowledgements should precede those of institutions or agencies.

### **2.1.6. References**

References must be numbered consecutively as they are cited. References first cited in a table or figure legend should be numbered so that they will be in sequence with references cited in the text at the point where the table or figure is first mentioned. List all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first six, followed by "et al." The following are sample references.

Only references closely related to the author's work should be listed and these should be confined to published articles or those accepted for publication and in press. Citation of submitted manuscripts, unpublished data and personal communications should be avoided, but if essential, they should be cited parenthetically in the text (e.g., Tanaka JA., pers. Comm.). In such cases, the authors must obtain permission from the data owner to quote his or her unpublished work. Journal abbreviations should conform to those in the latest edition of PubMed. All authors should be quoted. Authors are responsible for the accuracy of their references.

Examples of references

1. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230-8-3.
2. Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2001:57-72.
3. Kuczumski RJ, Ogden CL, Grammer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics. No. 314. Hyattsville, Md.: National Center for Health Statistics, 2000. (DHHS publication no. (PHS) 2000-1250 0-0431).
4. U.S. positions on selected issues at the third negotiating session of the Framework Convention on Tobacco Control. Washington, D.C.: Committee on Government Reform, 2002. (Accessed March 4, 2002, at [http://www.house.gov/reform/min/inves\\_tobacco/index\\_accord.htm](http://www.house.gov/reform/min/inves_tobacco/index_accord.htm)).
5. 21st Century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325: 184.
6. Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ., 1995.
7. Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology. 1995 Oct. 150-19, Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier, 1996.

#### **2.1.7. Tables**

Tables should be typed in the same page and numbered consecutively with Arabic numerals. Tables should be self-explanatory and include a brief descriptive title. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory matter in footnotes indicated by lower case letters, not in the heading. Explain in footnotes all nonstandard abbreviations that are used in each table. Footnotes should not include extensive experimental details. Be sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge them fully.

#### **2.1.8. Illustrations**

Figures should be professionally drawn and photographed. Send sharp, glossy, photographic prints. Figures should be inserted in the body of article in own place. Letters, numbers, and symbols should be clear and of sufficient size that when reduced for publication each item will still be legible. Each figure should have a self-adhesive label on its back indicating the number of the figure, author's name, and top of the figure. Human subjects must not be identifiable in photographs, or their pictures must be accompanied by written permission to use the photograph. Figures should be numbered consecutively according to the order in which they have been first cited in the text. The original source of a previously published figure must be acknowledged. Written permission from the copyright holder is required, except for public documents. Legends for illustrations should be typed using double spacing, starting on a separate page, with Arabic numerals corresponding to the illustrations. Symbols, arrows, numbers, or letters used to identify parts of the illustrations must be identified and explained in the legend.

### **Privacy Statement**

The names and email addresses entered in this journal site will be used exclusively for the stated purposes of this journal and will not be made available for any other purpose or to any other party.



## APÊNDICES

**APÊNDICE A** - Artigo publicado não correlato com a pesquisa (Periódico Acervo Saúde, Qualis B2)



[Início](#) [Sobre](#) [Publicações](#) [Como Publicar](#) [Contato](#)

[Início](#) / [Arquivos](#) / [n. 38 \(2020\): Revista Eletrônica Acervo Saúde \(ISSN 2178-2091\) | Volume Suplementar 38 | 2020](#)  
/ [Revisão Bibliográfica](#)

## Febre amarela: avanços e retrocessos desde as primeiras referências da doença às epidemias atuais

**PDF**

Publicado Jan 23, 2020

DOI  
<https://doi.org/10.25248/reas.e1834.2020>

Andréia Michelle Alves Cunha de Alcântara  
Ivan de Alcântara Barbosa Barros  
Egídio Augusto Cunha Pereira de Alcântara  
Ivan Barbosa Barros  
Rosemery Batista Moura  
Maria de Mascena Diniz Maia  
Paulo Roberto Eleutério de Souza

Usuário  
Senha  
 Mant  
[Ace](#)



**APÊNDICE B** - Artigo publicado não correlato com a pesquisa (Periódico Ciência Agrícola, Qualis C)



www.seer.ufal.br/index.php/revistacienciaagricola FAPEAL ISSN: 0103-8699 (Impresso) | 2447-3383(on line)

CAPA SOBRE ACESSO CADASTRO PESQUISA ATUAL ANTERIORES NOTÍCIAS

Capa > v. 17, n. 1 (2019) > **Silva**

## INFLUÊNCIA DA SALINIDADE NA EMERGÊNCIA E CRESCIMENTO INICIAL DE MULUNGU

*Elaine Cristina Alves da Silva, Jenickson Rayron da Silva Costa, Pétala Carvalho Ferreira da Costa, Andreia Michelle Alves Cunha de Alcantar, Cibele Alves dos Santos, Rejane Jurema Mansur Custódio Nogueira*

### Resumo

Este trabalho objetivou-se avaliar o efeito da salinidade na emergência e no crescimento inicial de mulungu (*Erythrina velutina* Willd.). O experimento foi desenvolvido em casa-de-vegetação na Universidade Federal Rural de Pernambuco. O delineamento experimental utilizado foi inteiramente casualizado com cinco tratamentos e quatro repetições de 25 sementes cada. Os tratamentos salinos foram: 0, 25, 50, 75 e 100 mM de  $\text{CaCl}_2$ . Avaliou-se a porcentagem de emergência (%E), índice de velocidade de emergência (IVE), tempo médio de emergência (TME) e velocidade média de emergência (VME). Ao final do experimento, mediu-se a altura da parte aérea, o comprimento da raiz, altura total e o diâmetro da plântula, contabilizou-se o número de folhas e determinou-se o peso da matéria seca da parte aérea, raiz e total. Todas as variáveis avaliadas foram afetadas com o aumento do nível salino, onde se observou que a germinação e o crescimento das plântulas foram reduzidos em, aproximadamente, 96% e 100%, respectivamente para o nível mais salino (100 mM de  $\text{CaCl}_2$ ). Sementes de *Erythrina velutina* tem sua germinação afetada a partir do nível de 50 mM de  $\text{CaCl}_2$ , contudo o desenvolvimento das plântulas é afetado a partir de 25 mM de  $\text{CaCl}_2$ .