

COVID-19: UMA CURTA ATUALIZAÇÃO SOBRE A ESTRUTURA, PATOLOGIA, TRANSMISSÃO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO

*COVID-19: A SHORT UPDATE ON STRUCTURE, PATHOLOGY, TRANSMISSION,
PREVENTION AND TREATMENT*

Guilherme Sposito Ribeiro Goyano

Programa de Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da Universidade Estadual de Goiás
ggoiano@globocom.com

Lucas Henrique Sampaio

Programa de Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da Universidade Estadual de Goiás
lucas.sampaio@ueg.br

Resumo: O SARS-CoV-2, o vírus causador da COVID-19, é um patógeno recém descoberto em dezembro de 2019 e descrito como um coronavírus altamente patogênico e infeccioso. A disseminação rápida da COVID-19 em todo o mundo é altamente ameaçadora, mas ainda assim os cientistas não têm uma medida terapêutica adequada para lutar contra ela. Os pesquisadores estão se empenhando em todo o mundo para encontrar uma terapia eficaz para combater o COVID-19. Vários medicamentos estão atualmente em ensaios clínicos. Muitas vacinas de várias empresas farmacêuticas, institutos de pesquisa e países, sob diferentes plataformas de tecnológicas, estão em uso e muitas outras estão em desenvolvimento na fase de testes clínicos. Este trabalho de revisão destaca a origem, a emergência, as características estruturais, a patogênese e as características clínicas da COVID-19. Também discutimos as estratégias de tratamento, medidas preventivas e vacinas para combater e evitar o COVID-19.

Palavras chaves: SARS-COV-2. Coronavírus. Patogênese.

Abstract: SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19, is a pathogen newly discovered in December 2019 and described as a highly pathogenic and infectious coronavirus. The rapid spread of COVID-19 around the world is highly threatening, yet scientists do not have an adequate therapeutic measure to fight it. Researchers are scrambling around the world to find an effective therapy to cure COVID-19. Several drugs are currently in clinical trials. Many vaccines from various pharmaceutical companies, research institutes and countries, under different technology platforms, are in use and many others are in development at the clinical trial stage. This review work highlights the origin, emergence, structural characteristics, pathogenesis and clinical characteristics of COVID-19. We also discuss treatment strategies, preventive measures, and vaccines to fight and prevent COVID-19.

Keywords: SARS-COV-2. Coronavirus. Pathogenesis.

INTRODUÇÃO

Os coronavírus em humanos foram descritos pela primeira vez na década de 1960 e foram assim nomeados pela estrutura da proteína de pico (S), na sua superfície, em forma de coroa. Todos os coronavírus humanos até hoje identificados e geneticamente rastreados tiveram sua origem em animais (MOHAMADIAN *et al.*, 2021). Alguns coronavírus como o HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 e HCoV-HKU1, são conhecidos por causar sintomas respiratórios de resfriado comum em humanos (KANG; XU, 2020). Porém duas espécies de coronavírus causaram duas epidemias, em países da Europa e da Ásia. A Síndrome Respiratória Aguda Grave por Coronavírus (SARS-CoV) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio por Coronavírus (MERS-CoV), foram identificadas em humanos em 2002 e 2012, respectivamente, foram muito mais infecciosas e virulentas que as corovirose humanas descritas até então. A MERS e a SARS foram responsáveis por milhares de doenças fatais em bebês, idosos e pacientes imunocomprometidos (ATZRODT *et al.*, 2020).

O novo coronavírus, o SARS-CoV-2, foi descrito pela primeira vez em dezembro de 2019, causando um surto em Wuhan, China (ATZRODT *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 se espalhou rapidamente pelo mundo inicialmente por meio de viajantes. O número de casos globais já ultrapassou os 176 milhões, com mais de 3,8 milhões de mortes até 11 de junho de 2021. Só no Brasil foram 17,4 milhões de casos com 487 mil mortes (JOHNS HOPKINS, 2021). É reconhecido que os números relatados são subestimados, considerando que muitos indivíduos infectados são assintomáticos ou não são testados e diagnosticados laboratorialmente (LI *et al.*, 2021). Este texto é uma revisão narrativa que visa fazer uma atualização sobre achados recentes a patologia, transmissão, prevenção e tratamento do COVID-19.

TRANSMISSÃO E PATOLOGIA DA COVID-19

A sequência genética do SARS-CoV-2 foi disponibilizada semanas após sua descoberta. Esse microrganismo foi identificado como um betacoronavírus, com muita semelhança genética em relação ao SARS-CoV-1 (RAHIMI; MIRZAZADEH; TAVAKOLPOUR, 2021). Porém, o SARS-CoV-2 é transmitido de forma muito mais fácil e rápida que o SARS-CoV-1. De acordo com o Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, a transmissão do vírus acontece principalmente por meio de contato direto ou por gotículas orais e respiratórias. No entanto, a possibilidade de

transmissão aerotransportada, em espaço fechado, sem o manuseio adequado foi demonstrada em 2020. O período de incubação após a primeira exposição ao SARS-CoV-2 é relatada em cerca de 2 a 7 dias. Mas o período de incubação inicial pode chegar a duas semanas (XIE; CHEN, 2020). O SARS-CoV-2 afeta predominantemente as vias aéreas, produzindo sintomas e doenças que variam de infecções respiratórias leves a síndrome respiratória aguda grave. Os sintomas mais comuns de COVID-19 são a chamada síndrome gripal com febre, tosse seca, cefaleia persistente, fadiga, dispneia, com anosmia e ageusia (perda de olfato e paladar). Também são comuns os relatos de diarreia (WIERSINGA *et al.*, 2020). Sob o ponto de vista clínico, a COVID-19 pode apresentar 3 fases:

Fase I – Replicação Viral ou Infecciosa: do contágio até o 10º dia.

Os sintomas da fase I se iniciam em média no 5º dia após o contágio: Síndrome gripal, com febre baixa, anosmia e ageusia (DA ROSA MESQUITA *et al.*, 2020). A febre está presente em até 90% dos pacientes. A tosse seca 60% a 86%, a falta de ar em 53% a 80%, a diarreia 15% a 39%, a fadiga e a mialgia em 15% a 44% (LAI *et al.*, 2020). Disfunções olfatórias e gustativas têm ocorrência relatada em 64% a 80% dos pacientes (DA ROSA MESQUITA *et al.*, 2020). Sintomas neurológicos menos frequentes, como tontura, sonolência, comprometimento da consciência e neuropatia periférica também são relatados (AHMAD; RATHORE, 2020). Apesar de menos comuns, podem ocorrer manifestações dermatológicas como manchas ou placas eritematosas, semelhantes a urticária (GISONDI *et al.*, 2020).

Nessa fase, os exames laboratoriais de rotina, gasometria arterial e saturação de oxigênio no sangue estarão normais (DA ROSA MESQUITA *et al.*, 2020). Pode haver linfopenia leve. Quanto aos exames de imagem, a maioria nesta primeira fase terá uma Tomografia Computadorizada (TC) de tórax sem alterações. Uma minoria pode apresentar Ultrassonografia (USG) de tórax com presença de linha B (GISONDI *et al.*, 2020).

Os sintomas da fase de replicação viral ou infecciosa são autolimitados em cerca de 85% dos casos e desaparecem entre 7 e 10 dias. Deve-se ressaltar que 30% dos pacientes serão totalmente assintomáticos e 55 % terão sintomas leves a moderados. Em geral os pacientes deixam de ser contagiosos no 14º dia (ZHU *et al.*, 2020). Se a febre desaparece, mas os outros sintomas não melhoram, pode ser um dos sinais de que o paciente está entrando na fase inflamatória (DA ROSA MESQUITA *et al.*, 2020).

Fase II ou Inflamatória: Esta fase ocorre em 15% dos contaminados e requer bastante atenção para não perder o momento certo para início do tratamento. O tratamento medicamentoso pode se iniciar entre o 7º e 10º dias, quando ainda pode estar ocorrendo replicação viral. Mas já ocorre, concomitantemente, inflamação pulmonar exacerbada, com o paciente ainda apresentando sintomas da fase I, como febre e mialgia (ZHU *et al.*, 2020). Também são notadas alterações clínicas como piora da tosse, sem hipóxia. No entanto a tomografia (de preferência) ou radiografia de tórax, podem revelar comprometimento de até 30% dos pulmões (vidro fosco). Nesta fase o paciente ainda não apresenta dispneia (LI *et al.*, 2020). Se realizado exame laboratorial, há linfopenia com maior intensidade, ferritina e proteína C reativa (PCR) elevados, indicando inflamação, saturação de oxigênio mais baixa do que na fase anterior, porém, ainda acima de 93%. O dímero-D começa a alterar-se. No raio X e USG de tórax, é observado um pouco mais de espessamento pleural e, na TC de tórax, será observado vidro fosco, comprovando a instalação da pneumonia. Nesse momento, o indivíduo pode evoluir para a resolução do caso ou para o agravamento da doença (ZHU *et al.*, 2020).

Fase III ou Pneumonite hiperinflamatória severa com tempestade de citocinas. Nesta fase ocorre a pneumonite por inflamação exacerbada e descontrolada. A pneumonite grave por COVID-19 é caracterizada por envolvimento progressivo do parênquima e um estado hiperinflamatório. Esta fase pode ser percebida normalmente após o 10º dia de sintomas (YE *et al.*, 2020). O paciente já apresenta comprometimento difuso dos pulmões com hipóxia, que é notada pela diminuição da saturação de oxigênio e pelos exames de imagens (Preferencialmente Tomografia). Há também elevação mais intensa de ferritina, PCR, desidrogenase láctica (LDH) e dímero-D. Há, ainda, elevação de IL-6 e, em alguns casos, plaquetopenia. Nos achados de imagem, há maior delineamento do aspecto de vidro fosco e infiltrado bilateral com predomínio periférico. Também pode começar a surgir derrame pleural localizado. (LI *et al.*, 2020). Geralmente, o paciente já pode estar afebril (pois se encerrou a replicação viral), mas apresenta tosse seca frequente e dispneia com rápida e catastrófica evolução para a fase 3 (ZHU *et al.*, 2020).

As citocinas são substâncias naturalmente produzidas pelas células do sistema imune para regular a ação imunológica, em particular para favorecer a resposta imune-inflamatória, que é a resposta natural da defesa de um organismo acometido por uma agressão. Mas, no caso da "tempestade citocínica", observa-se uma acentuação deste processo, que desemboca

em uma reação hiperinflamatória disseminada que pode ser letal (ANKA *et al.*, 2021). Entre os sintomas causados pela tempestade de citocinas estão a insuficiência respiratória, com sensação de ‘esmagamento pulmonar’. Os lábios ou face que podem ficar azulados, por hipoxia. Este é um sinal de alerta que deve levar a uma abordagem urgente em leito de terapia intensiva (ZHU *et al.*, 2020). O paciente evolui para coagulação intravascular disseminada (CIVD), trombozes vasculares e septicemia com mortalidade acima de 80% (LAI *et al.*, 2020). Também é muito comum em pacientes que evoluem para a fase 3, a falência renal, muito provavelmente relacionada a CIVD (DA ROSA MESQUITA *et al.*, 2020).

No final da terceira fase (ou fase 4 para alguns autores) o paciente encontra-se em um quadro mais crítico ainda (ANKA *et al.*, 2021). Pode-se observar choque, febre acima de 38 °C, linfopenia, leucopenia, plaquetopenia, elevação de transaminases, elevação exacerbada de ferritina e dímero-D e distúrbio severo de coagulação (DA ROSA MESQUITA *et al.*, 2020). Em muitos casos, há também o comprometimento fatal da função renal, cardiovascular, pulmonar com evolução para o óbito (ANKA *et al.*, 2021).

De um modo geral, os pacientes idosos e portadores de doenças crônicas como obesidade, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus são considerados como grupo de risco para evoluir para as fases 2, 3 e óbito. Mas deve-se estar atento para quaisquer pacientes que permaneçam sintomáticos por mais de 7 dias (LAI *et al.*, 2020).

As complicações do COVID-19 incluem função prejudicada do coração, cérebro, pulmão, fígado, rim e sistema vascular. A COVID-19 pode levar a miocardite, cardiomiopatia, arritmias ventriculares, e instabilidade hemodinâmica (CANEDO-MARROQUÍN *et al.*, 2020). Doenças cerebrovasculares agudas e encefalites são observadas com doença grave, em até 8% de pacientes (AHMAD; RATHORE, 2020). Eventos tromboembólicos venosos e arteriais ocorrem em 10% a 25% em pacientes hospitalizados. Na UTI, eventos tromboembólicos venosos e arteriais podem ocorrer em até 59% dos pacientes com COVID-19 (LAI *et al.*, 2020). Aproximadamente 17% a 35% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 são tratados em uma UTI, mais comumente devido à hipoxemia. Entre os pacientes na UTI com COVID-19, 29% a 91% requerem ventilação mecânica invasiva. Além da insuficiência respiratória, os pacientes hospitalizados podem desenvolver sintomas agudos com lesão renal (9%), disfunção hepática (19%), trombose (10% a 25%) e choque séptico (6%) (DA ROSA MESQUITA *et al.*, 2020).

VIROLOGIA DA COVID-19

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples (ssRNA) com glicoproteínas semelhantes a espículas expressas na superfície formando uma "corona" ou coroa. Aliás essa proteína "S" ou "espícula" é a proteína mais imunogênica e responsável pela alta virulência do SARS-CoV-2 (MOHAMADIAN *et al.*, 2021). O genoma do SARS-CoV2 mostra 79,6% de identidade genética com o SARS-CoV-1 e consiste em informações genéticas para a síntese quatro proteínas-chave. A proteína S permite o acoplamento e a entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras. A proteína de membrana (M) é um componente de integridade da membrana viral. A proteína do nucleocapsídeo (N) se liga ao RNA viral e suporta a formação do viri3n, auxiliando na formação de novas partículas virais e replicação de RNA. A proteína do envelope (E) é a menos conhecida por seu mecanismo de ação e estrutura, mas aparentemente desempenha papel na montagem, liberaç3o e patogênese viral (RAHIMI; MIRZAZADEH; TAVAKOLPOUR, 2021).

A proteína S do vírus liga-se ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2 ou ACE2) na superfície da célula hospedeira. A ECA2 é o principal receptor celular humano para o SARS-CoV-2 (MOHAMADIAN *et al.*, 2021). Sob o ponto de vista fisiológico, a ECA 2 é uma enzima componente do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ela é responsável pela conversão da angiotensina II em angiotensina 1-7 (MACHHI *et al.*, 2020). A ECA2 está presente em praticamente todos os 3rg3os, especialmente no epitélio nasal, pulm3o, coraç3o, rim, intestino e principalmente em vasos sanguíneos, mas raramente é expressa em células imunes. Sua importância fisiológica reside no fato de estar relacionada ao controle da hipertens3o arterial (CAÑAS *et al.*, 2021).

A proteína S também se liga a Serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2) das células humanas. O receptor TMPRSS2 cliva a proteína S em duas subunidades, S1 e S2, durante a entrada do vírus na célula hospedeira através da fus3o da membrana (DELORME-AXFORD; KLIONSKY, 2020). O CD-147 nas células epiteliais também é considerado um receptor para o SARS-CoV-2. O CD26 (dipeptidil peptidase 4, DPP4) também emergiu posteriormente como um receptor secund3rio potencial para SARS-CoV-2 (MILLER *et al.*, 2020).

RESPOSTA IMUNE NA COVID-19

A resposta imune do hospedeiro ao SARS-CoV-2 ainda não é totalmente compreendida. No entanto, os dados obtidos até agora permitem alguma compreensão e previsão fundamentais de como o sistema imune responde ao vírus (ANKA *et al.*, 2021).

Após a inalação, as células epiteliais pulmonares reconhecem o SARS-CoV-2 como um patógeno via Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) e secretam citocinas para recrutar e ativar células da imunidade inata. A proteína S do SARS-CoV-2 se liga e penetra às células epiteliais (CE) na cavidade nasal via receptores ECA2 (GARCÍA, 2020). Após a entrada, sensores intracelulares das CE ativam produção de interferons tipo I (IFNs). Os IFNs do tipo I desempenham um papel crítico na resposta imune e na prevenção da disseminação viral ao estimular outras células imunes a produzirem enzimas antivirais, citocinas inflamatórias e quimiocinas (ANKA *et al.*, 2021).

As primeiras células imunes respondedoras ao COVID-19 são as células dendríticas (DC) residentes nas vias aéreas que capturam o vírus. O SARS-CoV-2 é subsequentemente processado para apresentação por MHC II à linfócitos TCD4. Os linfócitos TCD4 se diferenciam em células Th1, que comandam a resposta adaptativa geral, estimulando, por exemplo, os linfócitos B a produzirem anticorpos (LIU, Xiang *et al.*, 2021). Em particular, a resposta imune do tipo Th1 desempenha um papel dominante na resposta imune adaptativa a infecções virais. As células Th1 ativam os macrófagos a secretarem grandes quantidades de citocinas para gerar uma inflamação acelerada. As células Th1 também estimulam a ativação células NK. Porém a inicialização dos linfócitos Th1 leva cerca de sete dias para ocorrer (ANKA *et al.*, 2021).

A replicação viral acelera à medida que o SARS-COV-2 se propaga nas células infectadas (POESCHLA, 2020). Após a propagação, as partículas virais lisam e danificam o epitélio respiratório e invadem novas células. As células epiteliais apresentam peptídeos virais em células MHC I para células T CD8, levando à expansão clonal e desenvolvimento de células ativadas e de memória específicas para SARS-CoV-2. As células TCD8 ativadas eliminam as células infectadas por meio da indução de apoptose via perforina e granzima. Porém a ativação total dos linfócitos TCD8 também leva cerca de 7 a 10 dias para acontecer (ANKA *et al.*, 2021).

Enquanto ocorre a ativação dos linfócitos Th1, TCD8 e B, os macrófagos não ativados, células dendríticas e neutrófilos fagocitam o vírus (CANEDO-MARROQUÍN *et al.*, 2020). Após a ativação pelos linfócitos Th1, os macrófagos passam a produzir quantidades

cada vez maiores de citocinas como: IFN α , IFN γ , IL-1 β , IL-12, IL-18, IL 33, TNF α , CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 e principalmente IL-6. Se esta produção de citocinas ocorrer de forma excessiva ocorre a chamada tempestade de citocinas (LANDEWÉ; RAMIRO; MOSTARD, 2021). Nos estágios finais da infecção por coronavírus, as tempestades de citocinas são uma das principais causas da progressão da doença, síndrome do desconforto respiratório agudo, inflamação sistêmica, CIVD com formação de múltiplos trombos e consequente falência múltipla de órgãos, eventualmente levando à morte (DA ROSA MESQUITA *et al.*, 2020).

A resposta imune antiviral é crucial para a eliminação viral nos estágios iniciais da infecção, mas uma resposta imune robusta e persistente pode levar a produção de citocinas e danos aos tecidos do hospedeiro (TOOR *et al.*, 2021). Aproximadamente 14% dos pacientes com COVID-19 ficam gravemente doentes com dispneia e dificuldade para respirar. Cinco por cento dos pacientes entram em condições críticas, incluindo insuficiência respiratória, choque séptico, disfunção e falência de múltiplos órgãos (HANLEY *et al.*, 2020). Necropsias de pacientes de COVID-19 revelam acúmulo de macrófagos e células Th1 inflamatórias nos pulmões, mas com baixos níveis de células TCD8 específicas contra SARS-CoV-2. Em outros casos graves de COVID-19, perfis distintos de populações de células foram observados (CALABRESE *et al.*, 2020). Estudos adicionais encontraram concentrações aumentadas de IL-1 β , IFN- γ e IL-6. Após o reconhecimento de um antígeno patogênico e recuperação, um subconjunto células TCD8 e TCD4 de memória permanecem nos pulmões, prontas para ação após uma segunda exposição ou infecção (DORWARD *et al.*, 2021). Foi comprovado que as células T de memória residentes são críticas para a eliminação viral, já que elas poderiam erradicar o vírus sem a ajuda de anticorpos (HANLEY *et al.*, 2020). A transição entre as respostas imunes inatas e adaptativas é crucial para controlar a infecção por SARS-CoV-2 e depende de células Th1 interagirem com as células B para produzir anticorpos neutralizantes específicos (DORWARD *et al.*, 2021). As respostas de anticorpos são detectáveis dentro de 10 a 18 dias após o início dos sintomas na maioria dos indivíduos infectados. Especificamente, IgM e IgA contra SARS-CoV-2 foram detectados no final da primeira semana de infecção, enquanto os anticorpos IgG foram detectados em torno do dia 14 após o início dos sintomas (CANEDO-MARROQUÍN *et al.*, 2020). Estudos indicam que as respostas de anticorpos diminuem algumas semanas após a infecção. Além disso, a resposta

de anticorpos neutralizantes em indivíduos assintomáticos diminuiu mais rapidamente e permaneceu mais baixa do que em indivíduos sintomáticos (GALIPEAU *et al.*, 2020).

AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de COVID-19 é normalmente feito por meio de testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) com material coletado por meio de cotonete (swab) nasal. A PCR nasal para pesquisa do RNA viral é atualmente o padrão ouro para o diagnóstico de COVID-19 (LI; CHUN; REN, 2020). No entanto, a sensibilidade do teste varia com o tempo de teste em relação à exposição. A positividade é de 62% no dia do início dos sintomas e de 80% três dias após o início dos sintomas (LI; YOUJIANG *et al.*, 2021). Os fatores que contribuem para os resultados de teste falso-negativos incluem a adequação da técnica de coleta da amostra, o tempo de exposição e a origem da amostra. As amostras respiratórias inferiores, como fluido de lavagem bronco-alveolar, são mais sensíveis do que as amostras nasais (LI; CHUN; REN, 2020). Entre 1.070 espécimes coletados na China de pacientes com COVID-19, as amostras de fluido de lavagem bronco-alveolar tiveram as taxas positivas mais altas de resultados de teste de PCR de SARS-CoV-2 (93%), seguido por escarro (72%), esfregaços nasais (63%), e esfregaços faríngeos (32%). O RNA do SARS-CoV-2 também pode ser detectado nas fezes, mas não pode ser detectado em urina (AI *et al.*, 2020).

Diversos testes sorológicos podem auxiliar no diagnóstico e mensuração das respostas. No entanto, a presença de anticorpos pode não conferir imunidade porque nem todos os anticorpos produzidos em resposta à infecção são neutralizantes. Os anticorpos IgM são detectáveis dentro de 5 a 10 dias de sintomas, com níveis mais elevados de IgM durante as semanas 2 a 3 da doença (ESPEJO *et al.*, 2020). A resposta IgG é observada pela primeira vez aproximadamente 14 dias após o início dos sintomas. Títulos mais altos de anticorpos ocorrem com doenças mais graves. Os ensaios sorológicos disponíveis incluem ensaios imunocromatográficos rápidos e imunoenaios enzimáticos de alto rendimento. No entanto, o desempenho, a precisão e a validade são muito variáveis de acordo com a marca dos testes (WARD *et al.*, 2020). Ultimamente também tem sido desenvolvidos testes imunocromatográficos rápidos para detecção do antígeno do SARS-CoV-2. Porém estes testes ainda em sensibilidade baixa em comparação aos testes moleculares de PCR (FENOLLAR *et al.*, 2021).

RESULTADOS DE LABORATÓRIO E ACHADOS DE IMAGENS

Apesar de não serem específicos para o diagnóstico do COVID-19, alguns testes laboratoriais são importantíssimos no acompanhamento e prognóstico de pacientes graves. Entre os achados mais comuns em pacientes graves ou com tendência a um pior prognóstico estão a proteína C reativa sérica elevada (aumentada em > 60% dos pacientes), lactato desidrogenase (aumentada em aproximadamente 50%-60%), alanina aminotransferase (elevada em aproximadamente 25%) e aspartato aminotransferase (aproximadamente 33%) (GAO; QUAN, 2020). Aproximadamente 75% dos pacientes apresentam albumina baixa. A anormalidade hematológica mais comum é linfopenia que está presente em até 83% dos pacientes hospitalizados com COVID-19. Em pacientes com risco de coagulopatia, pode ser visto o prolongamento do tempo de protrombina (prolongado em >5% dos pacientes), trombocitopenia leve (presente em aproximadamente 30% dos pacientes) e valores de D-dímero elevados (presente em 43% - 60% dos pacientes). Anormalidades laboratoriais mais associadas a infecção mais grave foram o D-dímero e, com menos extensão, linfopenia que parecem ter as maiores associações de prognóstico ruim (MOHAMADIAN *et al.*, 2021).

Os achados mais comumente associados ao COVID-19 são as anormalidades de imagem tomográfica computadorizada, redifusa, com opacidades de vidro fosco periféricas. Opacidades em vidro fosco têm margens mal definidas, broncogramas aéreos, espessamento interlobular ou septal irregular e espessamento da pleura adjacente (AKÇAY; ÖZLÜ; YILMAZ, 2020). No início da doença, os achados da tomografia computadorizada de tórax em aproximadamente 15% dos indivíduos e os achados da radiografia de tórax em aproximadamente 90% dos indivíduos são normais. Uma rápida evolução das anormalidades pode ocorrer na primeira semana após o início dos sintomas (LI, Bingjie *et al.*, 2020). Os achados da tomografia computadorizada de tórax são inespecíficos e se sobrepõem a outras infecções, portanto, o valor diagnóstico da tomografia computadorizada do tórax para COVID-19 é limitado. Porém o valor prognóstico da tomografia no COVID-19 é muito importante (BÖGER *et al.*, 2021).

PROGNÓSTICO

A mortalidade geral de COVID-19 de pacientes hospitalizados é de aproximadamente 15% a 20% (MACHHI *et al.*, 2020). Cerca de 40% dos pacientes hospitalares requerem internação na UTI. A mortalidade hospitalar, em geral, varia de menos de 5% entre pacientes

com menos de 40 anos a 35% para pacientes com idade de 70 a 79 anos e mais de 60% para pacientes com idade acima de 80 anos (LARICI *et al.*, 2021). Como nem todas as pessoas que morrem durante a pandemia são testadas para COVID-19, o número real de mortes é provavelmente muito maior do que números relatados (BAUD *et al.*, 2020). Embora os resultados de longo prazo do COVID-19 sejam atualmente desconhecidos, muitos pacientes com doença grave têm sofrido sequelas substanciais (RAZA *et al.*, 2021). A sobrevivência após internação está associada a problemas de memória, dificuldades respiratórias permanentes, desenvolvimento de doença renal crônica, cardiopatias, comprometimento cognitivo e motor e maior vulnerabilidade a infecções posteriores recorrentes (PAVLI; THEODORIDOU; MALTEZOU, 2021).

TERAPÊUTICA

Atualmente ainda não existe nenhum “fórmula mágica” contra o vírus da COVID-19, principalmente no que se refere a controle da infecção e da replicação viral. Nenhum antivírus testado até o momento conseguiu “matar” ou sequer controlar a replicação e infecção viral (MAJUMDER; MINKO, 2021). Porém já houveram alguns avanços importantes para se evitar a morte de milhões de pacientes graves em todo mundo, principalmente no controle da resposta imune exacerbada e da coagulação intravascular disseminada (SREEPADMANABH; SAHU; CHANDE, 2020). As estratégias atuais para farmacoterapias estão centradas em torno de três áreas principais: agentes antivirais para prevenir a replicação viral, imunomodulação e tratamentos para combater o estado hiper coagulável (SALIAN *et al.*, 2021).

ANTIVIRAIS ATUALMENTE APROVADOS OU EM TESTE PARA COVID-19

Remdesivir

O Remdesivir tem a intenção de inibir a replicação viral ao interromper a síntese de RNA. Seu metabólito ativo, o remdesivir trifosfato, compete com a adenosina trifosfato endógeno pela incorporação em cadeias de RNA em alongamento, causando a interrupção da síntese de RNA (LAMB, 2020). Resultados preliminares conflitantes foram mostrados pelo estudo SOLIDARITY, patrocinado pela Organização Mundial da Saúde (ABDELRAHMAN *et al.*, 2021). Em 2.750 pacientes designados para tratamento de 10 dias de remdesivir, não houve diferença significativa observada na mortalidade hospitalar de pacientes internados em

comparação com o tratamento padrão. Também não houve diferença significativa no tempo de alta ou deterioração clínica exigindo ventilação mecânica (INDARI *et al.*, 2021).

Um ensaio randomizado controlado em pacientes hospitalizados por COVID-19 (ACTT-1) foi patrocinado pela Gilead. Este estudo relatou um tempo de recuperação mais curto de 4 dias para o remdesivir em comparação com o placebo em alguns pacientes. Os benefícios foram observados principalmente no subgrupo de pacientes que receberam apenas baixo fluxo oxigênio por máscara ou cânula nasal. Neste estudo também não houve diferença significativa na mortalidade entre os pacientes que receberam remdesivir e aqueles que receberam placebo (LAMB, 2020).

Porém, mesmo com resultados pouco animadores, o remdesivir foi aprovado para uso emergencial em alguns países inclusive no Brasil. Além dos resultados não significativos na redução de complicações e mortes por COVID-19, o preço do Remdesivir é altíssimo e praticamente impeditivo para a grande maioria da população e dos sistemas de saúde (DE AZEVEDO *et al.*, 2020). A Organização Mundial da Saúde publicou uma recomendação para o não uso de remdesivir em pacientes hospitalizados. Dado o alto custo, muitos acham que as evidências atualmente são muito fracas para apoiar as decisões políticas de oferecer remdesivir, particularmente em locais com recursos limitados, onde seu preço pode piorar as iniquidades de saúde existentes (OMS, 2020).

Bamlanivimab

A proteína Spike (S) de SARS-CoV-2 se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) por meio de seu domínio de ligação ao receptor, usando serina proteases como ativadores de entrada. O bamlanivimab é um anticorpo monoclonal IgG neutralizante que se liga ao domínio de ligação ao receptor da proteína S, impedindo a ligação ao receptor ECA2 (TUCCORI *et al.*, 2020). Os resultados de estudos sugerem que o bamlanivimab pode ter alguma eficácia no início do curso da doença. O ensaio clínico BLAZE-I designou 452 pacientes ambulatoriais para receber três dosagens diferentes de bamlanivimab ou placebo. Os pacientes que receberam a dose intermediária tiveram um declínio acelerado nas cargas virais no dia 11 e menores taxas de hospitalização (LIU, Haolin *et al.*, 2021).

A empresa farmacêutica Eli Lilly emitiu um comunicado à imprensa afirmando que o bamlanivimab reduz o risco de contrair COVID-19 em um ensaio clínico randomizado que envolve residentes e funcionários de uma instituição de saúde americana. Uma frequência

significativamente menor de COVID-19 sintomático foi observada naqueles que receberam bamlanivimabe ($P = 0,026$). Este ensaio forneceu evidências preliminares fracas sobre a eficácia do bamlanivimabe na prevenção e no tratamento precoce de COVID-19, e foi liberado para uso emergencial em alguns países. Porém a própria fabricante que o medicamento é pouco efetivo para evitar mortes por COVID-19 (HURT; WHEATLEY, 2021).

Regen-Cov

Este medicamento é na verdade uma combinação de dois medicamentos de anticorpos monoclonais, o casirivimab e o imdevimab. Para a COVID-19, os dois medicamentos devem ser administrados juntos por infusão intravenosa (HURT; WHEATLEY, 2021). Os possíveis efeitos colaterais incluem anafilaxia (reação alérgica aguda), febre, calafrios, urticária, coceira e rubor. A segurança e a eficácia dos anticorpos continuam a ser avaliadas por meio de estudos que estão em andamento. O coquetel de casirivimab e imdevimab está liberado para uso em caráter emergencial em alguns países (QI; CAO, 2021). O coquetel Regen-Cov não previne a doença, mas apresentou resultados positivos para evitar o agravamento do quadro em pacientes com fatores de risco. Os anticorpos monoclonais casirivimab e imdevimab são especificamente direcionados contra a proteína Spike do Sars-CoV-2, em duas regiões diferentes, projetados para bloquear a adesão e a entrada do vírus em células humanas. Portanto, esses anticorpos monoclonais buscam imitar o mecanismo dos anticorpos neutralizantes, formados naturalmente pelo organismo durante a infecção ou após recebimento de vacinas contra Covid-19. Porém, estudos demonstram pouca efetividade do medicamento na prática clínica (CHUNG; THONE; KWON, 2021).

Os fatores de risco considerados para a indicação do medicamento são: idade avançada (65 anos ou mais), obesidade, doença cardiovascular, hipertensão, doença pulmonar crônica, asma, diabete, doenças renais crônicas, incluindo pacientes em diálise, imunossuprimidos e doenças hepáticas crônicas (QI; CAO, 2021). No dia 20 de abril de 2021 a ANVISA também liberou o uso do remédio apenas em ambiente hospitalar. Também está autorizado o uso em pacientes que necessitam de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica em seus tratamentos. (ANVISA, 2021).

Ivermectina

A ivermectina é um medicamento antiparasitário barato e amplamente disponível que demonstrou atividade antiviral significativa *in vitro* contra alguns vírus de RNA. A

ivermectina parecia suprimir os processos celulares do hospedeiro ao inibir o transporte nuclear, podendo levar a uma diminuição na replicação do SARS-COV-2. A ivermectina também poderia supostamente inibir a replicação do SARS-CoV-2 *in vitro*. Em teoria uma única dose poderia resultar em uma redução do RNA viral em 48 hs (WIWANITKIT, 2021). O medicamento também está em ensaios clínicos para o tratamento de COVID-19, porém os resultados até o momento são desanimadores em relação a ivermectina (FRICKE-GALINDO; FALFÁN-VALENCIA, 2021).

Um estudo de coorte observacional retrospectivo realizado em quatro hospitais da Flórida revisou os prontuários de pacientes COVID-19 tratados ou não com ivermectina. A análise univariada mostrou uma mortalidade semelhante no grupo que recebeu a ivermectina (SHARUN *et al.*, 2020).

Vários ensaios clínicos randomizados estão em andamento, mas os pesquisadores na América Latina estão lutando para recrutar pacientes que ainda não estejam tomando ivermectina, visto que houve um uso generalizado e não verificado da medicação depois que ela foi publicamente endossada por vários ministérios da saúde, incluindo os do Peru, Bolívia e Brasil (FRICKE-GALINDO; FALFÁN-VALENCIA, 2021). Os cientistas tem alertado contra o uso de ivermectina fora dos ensaios clínicos, enquanto se aguardam evidências mais robustas. Estudos *in vivo* mostraram que a dose com um possível efeito contra o SARS-COV-2 além de ser bastante tóxica, não demonstram efeitos antivirais que justifiquem o uso da ivermectina na COVID-19. Aliás, no Brasil já foram relatados dezenas de casos de morte por hepatite medicamentosa por ivermectina na tentativa de evitar a COVID-19. A própria MERCK, fabricante da ivermectina, desaconselhou o uso do medicamento em pacientes com COVID-19 (VALECIO, 2021).

Nitazoxanida

A nitazoxanida, comercialmente conhecido como ANNITA, é um medicamento aprovado pelo FDA para o tratamento de diarreia infecciosa e enterites mediadas por parasitas. No entanto, esse agente tiazolídeo tem sido considerado um candidato potencial para infecções respiratórias virais (KERN *et al.*, 2021). Um estudo anterior com culturas de células descobriu que a nitazoxanida pode ter efeitos antivirais ao esgotar os estoques de Calcio intracelular sensível ao ATP, levando à fosforilação da proteína quinase R (PKR) e do fator de iniciação da tradução eucariótica 2 α (eIF2 α), com regulação negativa da maquinaria de tradução celular e conseqüentemente comprometimento da reprodução e disseminação

viral. Por isso hipoteticamente foi sugerido que a nitazoxanida pode ter um efeito antiviral potencial e pode influenciar as respostas imunes do hospedeiro contra a SARS-CoV-2 (ELALFY *et al.*, 2021a).

Os resultados de eficácia da nitazoxanida em humanos com infecções respiratórias são limitados a um pequeno número de ensaios e os resultados são contrastantes. Até o momento, 10 protocolos de ensaios clínicos estão registrados no ClinicalTrials.gov avaliando os efeitos da nitazoxanida no tratamento de COVID-19, mas os resultados preliminares ainda não foram relatados (MARTINS-FILHO; BARRETO-ALVES; FAKHOURI, 2020). Embora as considerações teóricas sejam razoáveis e haja potencial para atividade *in vitro* contra coronavírus, ainda faltam ensaios clínicos controlados que avaliem a segurança e eficácia da nitazoxanida como um potencial tratamento antiviral de COVID-19. Evidências de ensaios de alta qualidade sobre nitazoxanida no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 são necessárias antes do uso indiscriminado deste medicamento (ELALFY *et al.*, 2021).

Cloroquina e Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina/cloroquina são drogas antimaláricas e anti-autoimunes amplamente conhecidas. Alguns dados sugeriram que essas drogas também inibiriam a replicação do SARS-CoV-2. Nos estágios iniciais da pandemia, os medicamentos eram amplamente utilizados em todo o mundo (INDARI *et al.*, 2021). Porém dados clínicos indicaram que nem a cloroquina nem a hidroxicloroquina fornecem qualquer benefício clínico contra a COVID-19. Um ensaio clínico sobre hidroxicloroquina, que envolveu mais de 15.000 pacientes de 175 hospitais no Reino Unido, concluiu que não há efeito benéfico da hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (RECOVERY, 2020). Em junho de 2020, o FDA confirmou que a hidroxicloroquina ou cloroquina não são eficazes no tratamento de COVID-19, e seus riscos podem superar seus benefícios potenciais. Portanto, o FDA desaconselha fortemente o uso de hidroxicloroquina / cloroquina para tratar COVID-19. Além disso em todo mundo tem sido relatado aumento de óbitos pós arritmia cardíaca em pacientes com COVID 19 que usaram cloroquina/hidroxicloroquina (FDA, 2021).

Plasma convalescente

O plasma convalescente tem sido usado em várias pandemias, incluindo o surto de influenza H1N1, Ebola e SARS-CoV-1. Houve um otimismo inicial de que a terapia passiva com anticorpos poderia fornecer uma estratégia de curto prazo para fornecer imunidade imediata. Os mecanismos de ação foram postulados como sendo uma via neutralização direta

do vírus com anticorpos (PAPPA *et al.*, 2021). Em agosto de 2020, a *Food and Drug Administration* emitiu a autorização de uso de emergência para plasma convalescente COVID-19. A decisão foi baseada em um estudo correlacional retrospectivo pré-impressão em 35.000 pacientes, que relatou que aqueles que receberam títulos mais elevados de anticorpos no plasma convalescente COVID-19 tendiam a ter mortalidade mais baixa (KLASSEN *et al.*, 2021). O entusiasmo com o plasma convalescente COVID-19 foi praticamente eliminado por resultados preliminares decepcionantes de ensaios clínicos randomizados (PAPPA *et al.*, 2021). REMAP-CAP (2021) divulgou uma declaração de que o recrutamento de pacientes gravemente enfermos foi interrompido porque os resultados em 912 participantes mostraram que havia uma probabilidade muito baixa (2,2%) de que o uso de plasma convalescente reduzisse o número de dias em terapia intensiva ou mortalidade. Uma declaração dos investigadores do ensaio RECOVERY pouco depois também anunciou que o recrutamento para testar o plasma convalescente COVID-19 também foi interrompido, uma vez que nenhum benefício de mortalidade foi encontrado (MACKMAN *et al.*, 2021).

Imunomoduladores em COVID-19

A combinação de imunomoduladores corticóides com anticoagulantes tem mudado radicalmente o prognóstico de morte de pacientes com COVID-19 grave. Corticóides e anticoagulantes, dados no momento certo, têm salvo milhões de pacientes com COVID-19 em todo mundo (PELECHAS *et al.*, 2020).

Os corticoides, em especial a dexametasona, têm se mostrado medicamentos muito efetivos no tratamento e inibição da fase inflamatória (fase II) e da tempestade de citocinas (fase III), que são as principais responsáveis pela morte dos pacientes de COVID-19. Em uma grande proporção de pacientes que desenvolvem doença grave como um resultado de SARS-CoV-2, parece haver desregulação da resposta imune, levando à liberação exagerada de citocinas pró-inflamatórias que induzem danos aos tecidos (DOLCI *et al.*, 2021). A síndrome de liberação de citocinas pode se manifestar clinicamente com o desenvolvimento de doenças alveolares difusas danos, choque séptico e falência de múltiplos órgãos. O perfil de citocinas de pacientes com COVID-19 grave inclui níveis elevados de interleucina (IL) -2, IL-7, IL-6, IL-1, fator estimulador de colônia de granulócitos, interferon- γ , proteína induzível 10 e fator de necrose tumoral- α (PELECHAS *et al.*, 2020). Os corticoides inibem a resposta imune exacerbada e a produção excessiva destas citocinas (ABDELRAHMAN *et al.*, 2021).

O estudo RECOVERY forneceu forte evidências em relação ao benefício dos corticosteroides também em pacientes com doença COVID-19 moderada a grave que requerem oxigênio. Um total de 2.104 pacientes receberam dexametasona 6 mg por dia por uma duração média de 7 dias. Em comparação com o padrão usual de atendimento (n = 4321), 28 dias a mortalidade foi significativamente menor em pacientes sob ventilação mecânica. A incidência de morte também foi menor naqueles que receberam oxigênio suplementar (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021).

O benefício da mortalidade dos corticosteroides em COVID-19 é influenciado por momento ideal no curso da doença. Aparentemente os corticoides só devem ser tomados por pacientes após o sétimo dia, pois durante a fase I a replicação viral pode ficar descontrolada após o uso de corticoides. O corticoide pode inibir o sistema imunológico e impedir a montagem de uma resposta imune adaptativa específica contra a COVID-19. O uso de corticoides antes do quinto dia pode, ao invés de proteger, aumentar o risco de morte em pacientes de COVID-19 (DOLCI *et al.*, 2021).

Colchicina

A Colchicina foi identificada como um tratamento potencialmente útil no COVID-19 por seus diversos efeitos anti-inflamatórios (PELECHAS *et al.*, 2020). *The Montreal Heart Institute* lançou uma publicação pré-impresa dos resultados do estudo COLCORONA em 4.488 pacientes não hospitalizados randomizados para receber um curso de 30 dias de colchicina ou placebo. O estudo sobre a colchicina viu uma redução no desfecho de morte ou hospitalização (TARDIF *et al.*, 2021). O ensaio RECOVERY adicionou colchicina ao seu ensaio em novembro de 2020 e espera-se que isso forneça dados mais robustos sobre sua eficácia em pacientes hospitalizados.

Anticorpos monoclonais anti-interleucina 6

Tocilizumab são anticorpos monoclonais concebidos para bloquear a IL-6 ligados à membrana. A IL-6 tem diversos efeitos imunológicos e é aparentemente a principal citocinas aumentada na tempestade de citocinas. O tocilizumab é normalmente para o tratamento da artrite reumatoide e da artrite idiopática juvenil (doenças autoimunes), como inibidor de resposta inflamatória exacerbada por IL-6 (ALI *et al.*, 2021). O ensaio controlado randomizado REMAP-CAP publicou dados em um artigo sobre o efeito de tocilizumabe nas primeiras 24 horas após a admissão na terapia intensiva. O estudo encontrou uma diminuição significativa nas primeiras 3 semanas no tocilizumabe na mortalidade hospitalar por COVID

(WEI *et al.*, 2021). Resultados encorajadores de um ensaio clínico randomizado em que 2.022 pacientes receberam tocilizumab (HORBY *et al.*, 2021) mostrou que a mortalidade em 28 dias foi significativamente reduzida no grupo de tratamento. Entre os pacientes que não estavam em ventilação invasiva no momento da randomização, tocilizumabe reduziu o risco de progredir para intubação ou morte (WEI *et al.*, 2021)..

Baricitinib

O baricitinibe é um inibidor específico da Janus quinase (JAK) 1 e 2 administrado por via oral para tratar a artrite reumatoide. Um estudo avaliou baricitinibe mais remdesivir contra placebo em 1033 pacientes hospitalizados. Os investigadores viram um efeito modesto no resultado primário do tempo médio de recuperação, que foi mais pronunciado em pacientes em oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva. Baricitinibe também reduziu a necessidade de ventilação invasiva. Porém, como já dito anteriormente, os resultados foram apenas modestamente positivos (RIZK *et al.*, 2021).

Outras drogas

Além dos medicamentos discutidos acima, vários outros estão sendo testados quanto à sua capacidade de tratar COVID-19, como favipiravir, lopinavir/ritonavir, ribavirina, fedratinibe, fluvoxamina, oseltamivir, darunavir, sofosbuvir, clevidina, brensocatibe, truvada, galedesivir, nafamostat, lianhuaqingwen, baricitinib, losartana, captopril, e aspirina (GHASEMNEJAD-BERENJI; PASHAPOUR, 2021; SUKHATME *et al.*, 2021; CHIBA, 2020; BABALOLA *et al.*, 2021; MOHAMED-HUSSEIN; ALY; IBRAHIM, 2020; INDARI *et al.*, 2021).

PREVENÇÃO

A COVID-19 é uma doença potencialmente evitável. A relação entre a intensidade da ação de saúde pública e o controle da transmissão fica clara a partir da epidemiologia da infecção em torno do mundo. No entanto, como a maioria dos países implementou diferentes medidas de controle de infecção, é difícil determinar o benefício relativo de cada uma (BARTOSZKO *et al.*, 2021). Esta questão é cada vez mais importante porque intervenções contínuas serão necessárias até que vacinas e tratamentos eficazes se tornem globalmente acessíveis. Em geral, essas intervenções podem ser divididas naquelas que consistem em ações pessoais (por exemplo, distanciamento físico, higiene pessoal e uso de equipamento de

mascaras), identificação de caso e contato (por exemplo, teste de rastreio, isolamento, fechamento do local de trabalho), ações regulatórias (por exemplo, limites governamentais sobre o tamanho das reuniões, pedidos de permanência em casa, fechamento ou restrição de escolas, locais de trabalho, cordão sanitário ou fechamento de fronteiras internas) e medidas de fronteiras internacionais (por exemplo, fechamento de fronteira ou quarentena forçada) (OMS, 2021).

Uma das principais prioridades para a prevenção é identificar a combinação de medidas que minimizem a perturbação social e econômica, ao mesmo tempo que controlam adequadamente a infecção (BARTOSZKO *et al.*, 2021). As medidas podem variar entre os países com base nas limitações de recursos, geografia (por exemplo, nações insulares e medidas de fronteira internacional), população e fatores políticos (por exemplo, alfabetização em saúde, confiança no governo, diversidade cultural e linguística) (OMS, 2021). Porém as vacinas são hoje as melhores formas de controle da COVID-19 (MARIAN, 2021).

Vacinas

Até dia 11 de junho de 2021, quinze vacinas tinham sido autorizadas para uso populacional na prevenção do COVID-19, em pelo menos um país (RAPS, 2021). De qualquer forma, o desenvolvimento de tantas vacinas em cerca de um ano revolucionou historicamente a Vacinologia. Nunca uma vacina contra uma doença havia sido desenvolvida em tempo tão hábil. Aliás o estudo de vacinas contra a COVID-19 não é apenas revolucionário sobre o ponto de vista temporal. As vacinas contra a infecção por SARS-CoV-2 como também são revolucionárias no desenvolvimento de novas plataformas vacinais (LI *et al.*, 2021). Destacam-se as vacinas com tecnologia de RNA mensageiro e de vetores virais recombinantes, tipos estes que nunca haviam sido liberadas para uso populacional antes da COVID-19 (CHUNG; THONE; KWON, 2021).

As duas primeiras vacinas aprovadas pelo FDA (Pfizer/BioNTech e Moderna, ambas norte-americanas) são vacinas de RNA mensageiro (mRNA) com informação para a tradução da proteína S do SARS-CoV-2 (POLACK *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2021). Outras vacinas como Janssen/Johnson (norte-americana), AstraZeneca (britânica/indiana), Sputnik-V (russa) e CanSino (chinesa) são feitas com vetores de adenovírus recombinante (contendo o material genético para formação da proteína S do SARS-CoV-2) (AWADASSEID *et al.*, 2020; LOGUNOV *et al.*, 2021; RAMASAMY *et al.*, 2020; STEPHENSON *et al.*, 2021). Outros tipos de vacinas disponíveis são as sintetizadas com vírus inteiro inativado de SARS-CoV-2,

como a Sinovac/Coronavac e a Sinopharm (chinesas) e a Covaxin (indiana) (AWADASSEID *et al.*, 2020; KUMAR *et al.*, 2021; PALACIOS *et al.*, 2020). A Tabela 1 mostra as vacinas contra o COVID-19 atualmente aprovadas e em uso em pelo menos um país do mundo.

No Brasil estão atualmente aprovadas pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e em uso contra a COVID-19 as vacinas de vírus inteiro inativado da Sinovac (produzido em parceria com o Instituto Butantã), a vacina de adenovírus com a proteína S da AstraZeneca (em parceria com a Fiocruz) e Pfizer/BioNTech (mRNA). Já foram aprovadas e adquiridas pelo governo federal, mas ainda não estão em uso até o dia 14 de junho de 2021, as vacinas norte americanas da Jansen (Adenovírus recombinantes + proteína S), Moderna (mRNA), Sputnik V (Adenovírus recombinantes + proteína S), Covaxin e Sinopharm (SARS-COV-2 inativado) (NEUMAN, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia COVID-19 desencadeou uma revolução nas pesquisas, à medida que os cientistas trabalham a uma velocidade vertiginosa para compreender a doença e encontrar uma cura. Os cientistas demonstraram a rapidez com que podem se adaptar a ameaças emergentes e emergentes. Nos anos de 2020 e 2021, houveram rápidos avanços na compreensão da biologia, patogênese e características clínicas da doença. Ainda existem várias incógnitas sobre os mecanismos da biologia e patogênese do SARS-CoV-2. Os epidemiologistas estão prevendo projeções de curto e longo prazo para se preparar e potencialmente mitigar a propagação e o impacto da doença. No entanto, a pandemia expôs nossa suscetibilidade a patógenos microbianos e lacunas em nosso arsenal terapêutico. A COVID-19 não é a primeira pandemia que a humanidade enfrenta e não será a última. No entanto, ela tem nos ensinado como o mundo estava despreparado para esse surto e nos deu lições sobre como preparar e responder a avisos de vírus no futuro. Esperamos que a pesquisa contínua nos levar a descobertas e nos ajude a estar mais bem preparados para surtos futuros.

Tabela 1. Vacinas atualmente aprovadas e em uso populacional em pelo menos um país do mundo.

Vacina	Tipo de vacina	Farmacêutica responsável	Origem	Países aprovados para uso
Comirnaty	mRNA	Pfizer/ BioNTech	EUA	Brasil, EUA, União Europeia, Inglaterra, Albânia, Aruba, Austrália, Andorra, Argentina, Bahrein, Bósnia, Brasil, Brunei, Canadá, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, Ilhas Faroe, Groenlândia, Hong Kong, Islândia, Índia, Iraque, Israel, Japão, Jordânia, Kuwait, Líbano, Liechtenstein, Macau, Malásia, Malásia, Maldivas, Mexico, Monaco, Mongolia, Nova Zelândia, Macedônia, Noruega, Oman, Palestina, Paquistão, Panama, Peru, Filipinas, Catar, Ruanda, Granada, Arabia, Servia, Cingapura, África do Sul, Coreia do Sul, Tunísia, Turquia, Ucrânia, Vaticano, OMS.
Moderna COVID-19	mRNA	Moderna/ NIAID	EUA	Brasil, EUA, União Europeia, Inglaterra, Andorra, Canadá, Ilhas Faroe, Groenlândia, Guatemala, Honduras, Islândia, Índia, Israel, Mongólia, Palestina, Filipinas, Qatar, Saint Vincent, Singapore, Vietnam, OMS.
AstraZeneca (AZD1222); Covishield	Adenovírus recombinante	AstraZeneca/ Oxford	Inglaterra	Brasil, União Europeia, Inglaterra, Albânia, Argélia, Andorra, Angola, Argentina, Austrália, Bahamas, Bahrain, Bangladesh, Barbados, Butão, Bolívia, Botswana, Brunei, Camboja, Canada, Caribe, Chile, Colômbia, Congo, Costa Rica, Djibouti, Equador, El Salvador, Egito, Suazilândia, Etiópia, Fiji, Gambia, Georgia, Gana, Groenlândia, Guatemala, Guiné Bissau, Guiana, Honduras, Hungria, Islândia, Índia, Indonésia, Ira, Quênia, Kosovo, Kuwait, Líbano, Lesoto, Libéria, Líbia, Malawi, Malaysia, Maldivas, Mali, Ilhas Maurício, Mexico, Moldova, Mongólia, Marrocos, Myanmar, Namíbia, Nepal, Nicarágua, Nigéria, Macedônia, Noruega, Oman, Pakistan, Palestina, Panama, Papua Guiné, Peru, Filipinas, Ruanda, Samoa, Servia, Seychelles, Sudão, Serra Leoa, Somália, Coreia do Sul, Sri Lanka, Suriname, Saint Vincent, Taiwan, Tajiquistão, Tailândia, Timor, Togo, Tuvalu, Uganda, Ucrânia, Uzbequistão, Vietnam, Yemen, Iraque, Costa do Marfim, OMS.
Sputnik V	Adenovírus recombinante	Gamaleya Instituto	Rússia	Brasil, Albânia, Argélia, Angola, Antigua e Barbuda, Argentina, Arménia, Azerbaijão, Bahrain, Bangladesh, Belarus, Bolívia, Congo, Djibouti, Egito, Gabão, Gana, Guatemala, Guiné, Guiana, Honduras, Hungria, Índia, Iran, Iraque, Jordão, Cazaquistão, Kenya, Quirguistão, Laos, Líbano, Mali, Mexico, Moldova, Mongólia, Montenegro, Marrocos, Myanmar, Namíbia, Nicarágua, North Macedônia, Pakistan, Palestina, Panama, Paraguai, Servia, Rússia, Granada, San Marino, Servia, Eslováquia, Sri Lanka, Síria, Tunísia, Turquia, Turcomenistão, Emirados Árabes, Uzbequistão, Venezuela, Zimbábue.
Janssen ad26.cov2.s	Adenovírus recombinante	Janssen (Johnson & Johnson)	Holanda / EUA	Brasil, União Europeia, EUA, Andorra, Bahrain, Canada, Colômbia, Dinamarca, Faroe, Groenlândia, Islândia, Índia, Liechtenstein, Noruega, Filipinas, São Vincent, África do Sul, Coreia, Suíça, Tailândia, Tunísia, Zâmbia, OMS
CoronaVac	Vírus Inativado	Sinovac	China	Brasil, Albânia, Azerbaijão, Bolívia, Bósnia, Camboja, China, Chile, Colômbia, República Dominicana, Equador, Egito, Hong Kong, Indonésia, Laos, Malaysia, Mexico, Pakistan, Panama, Paraguai, Filipinas, Tailândia, Tunísia, Turquia, Ucrânia, Uruguai, Zimbábue

BBIBP-CorV	Vírus Inativado	Sinopharm	China	Afeganistão, Argélia, Angola, Argentina, Bahrain, Bangladesh, Belarus, Bolívia, Brunei, Camboja, Camarões, China, Congo, Egipto, Etiópia, Guiné Equatorial, Gabão, Guiana, Hungria, Indonésia, Iraque, Jordão, Cazaquistão, Quirquístão, Laos, Macau, Maldivas, Mauritânia, Mongólia, Montenegro, Marrocos, Moçambique, Namíbia, Nepal, Níger, Macedônia, Paquistão, Peru, Senegal, Sérvia, Seychelles, Serra Leoa, Somália, Sri Lanka, Sudão, Venezuela, Zimbábue, OMS.
Convidicea (Ad5-nCoV)	Adenovírus recombinante	CanSino Biologics	China	Chile, China, Hungria, México, Paquistão
Covaxin (BBV152)	Vírus Inativado	Bharat Biotech	Índia	Brasil, Botswana, Guatemala, Guiana, Índia, Irã, Maurício, México, Myanmar, Nepal, Paraguai, Filipinas, Venezuela, Zimbábue
Sputnik Light	Adenovírus recombinante	Gamaleya Instituto	Rússia	Angola, Bahrain, Rússia
EpiVacCoron	Vacina de peptídeos	Center of Virology	Rússia	Belarus, Rússia, Turcomenistão
CoviVac	Vírus Inativado	Federal Scientific Center	Rússia	Rússia
ZF2001	Adenovírus recombinante	Anhui Zhifei Biofarmaceutic	Uzbequistão, China	Uzbequistão, China
QazVac	Vírus Inativado	Institute for Biological Safety	Cazaquistão	Cazaquistão

Dados retirados do site da RAPS (Regulatory Affairs Professionals Society), disponível em: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELRAHMAN, Zeinab; LIU, Qian; JIANG, Shanmei; *et al.* Evaluation of the Current Therapeutic Approaches for COVID-19: A Systematic Review and a Meta-analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p.345-357, 2021.

AHMAD, Imran; RATHORE, Farooq Azam. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 77, p. 8–12, 2020.

AI, Jing Wen; ZHANG, Yi; ZHANG, Hao Cheng; *et al.* Era of molecular diagnosis for pathogen identification of unexplained pneumonia, lessons to be learned. **Emerging Microbes and Infections**, v. 9, n. 1, p. 597–600, 2020.

AKÇAY, Şule; ÖZLÜ, Tevfik; YILMAZ, Aydın. Radiological approaches to covid-19 pneumonia. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, n. SI-1, p. 604–610, 2020.

ALI, Sabahat; KHALID, Sundas; AFRIDI, Maham; *et al.* Notes From the Field: The Combined Effects of Tocilizumab and Remdesivir in a Patient With Severe COVID-19 and Cytokine Release Syndrome. **JMIR public health and surveillance**, v. 7, n. 5, p. e27609, 2021.

ANKA, Abubakar Umar; TAHIR, Mohammed Ibrahim; ABUBAKAR, Sharafudeen Dahiru; *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 93, n. 4, 2021.

ANVISA. **Covid-19: Anvisa autoriza uso emergencial de combinação de anticorpos**. 2021. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/radioagencia-nacional/saude/audio/2021-05/covid-19-anvisa-autoriza-uso-emergencial-de-combinacao-de-anticorpos>>. Acesso em: 24 de maio de 2021.

ATZRODT, Cassandra L.; MAKNOJIA, Insha; MCCARTHY, Robert D.P.; *et al.* A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. **FEBS Journal**, v. 287, n. 17, p. 3633–3650, 2020.

AWADASSEID, Annoor; WU, Yanling; TANAKA, Yoshimasa; *et al.* Current advances in the development of sars-cov-2 vaccines. **International Journal of Biological Sciences**, v. 17, n. 1, p. 8–19, 2020.

BABALOLA, O E; BODE, C O; AJAYI, A A; *et al.* Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double-blind, dose-response study in Lagos. **QJM: An International Journal of Medicine**, v.114, n.2, p.383-391, 2021.

BARTOSZKO, Jessica J; SIEMIENIUK, Reed A C; KUM, Elena; *et al.* Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. **BMJ (Clinical research)**, v. 373, p.949-958, 2021.

BAUD, David; QI, Xiaolong; NIELSEN-SAINES, Karin; *et al.* Real estimates of mortality following COVID-19 infection. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 7, p. 773, 2020.

BÖGER, Beatriz; FACHI, Mariana M.; VILHENA, Raquel O.; *et al.* Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. **American Journal of Infection Control**, v. 49, n. 1, p. 21–29, 2021.

CALABRESE, Fiorella; PEZZUTO, Federica; FORTAREZZA, Francesco; *et al.* Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. **Virchows Archiv**, v. 477, n. 3, p. 359–372, 2020.

CAÑAS, Carlos A.; CAÑAS, Felipe; BAUTISTA-VARGAS, Mario; *et al.* Role of Tissue Factor in the Pathogenesis of COVID-19 and the Possible Ways to Inhibit It. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 27, p. 1-9, 2021.

CANEDO-MARROQUÍN, Gisela; SAAVEDRA, Farides; ANDRADE, Catalina A.; *et al.* SARS-CoV-2: Immune Response Elicited by Infection and Development of Vaccines and Treatments. **Frontiers in Immunology**, v. 11, e.pub. 569760, 2020.

CHIBA, Satoru. Effect of early oseltamivir on outpatients without hypoxia with suspected COVID-19. **Wiener Klinische Wochenschrift**, v.133, n.7, p. 292-297, 2020.

CHUNG, Jee Young; THONE, Melissa N.; KWON, Young Jik. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 170, p. 1–25, 2021.

DA ROSA MESQUITA, Rodrigo; FRANCELINO SILVA JUNIOR, Luiz Carlos; SANTOS SANTANA, Fernanda Mayara; *et al.* Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. **Wiener Klinische Wochenschrift**, v.26, p. 1–6, 2020.

DE AZEVEDO, Thomás Cavalcanti Pires; DE AZEVEDO, Pedro Cavalcanti Pires; FILHO, Robson Natario Silveira; *et al.* Use of remdesivir for patients with Covid-19: A review article. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 6, p. 838–841, 2020.

DELORME-AXFORD, Elizabeth; KLIONSKY, Daniel J. Highlights in the fight against COVID-19: does autophagy play a role in SARS-CoV-2 infection? **Autophagy**, v. 16, n. 12, p. 2123–2127, 2020.

DOLCI, Giovanni; CASSONE, Giulia; VENTURELLI, Francesco; *et al.* High-dose glucocorticoids pulse-therapy for beta-coronaviridae pneumonia: a systematic literature review and case-series of Coronavirus disease-2019. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v.39, n.3, p.381-391, 2021.

DORWARD, David A.; RUSSELL, Clark D.; UM, In Hwa; *et al.* Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 203, n. 2, p. 192–201, 2021.

ELALFY, Hatem; BESHEER, Tarek; EL-MESERY, Ahmed; *et al.* Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 5, p. 3176–3183, 2021.

ELALFY, Hatem; BESHEER, Tarek; EL-MESERY, Ahmed; *et al.* Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 5, p. 3176–3183, 2021.

ESPEJO, Andrea P.; AKGUN, Yamac; AL MANA, Abdulaziz F.; *et al.* Review of current advances in serologic testing for COVID-19. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 154, n. 3, p. 293–304, 2020.

FDA. **FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems | FDA**. 2021. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>>. Acesso em: 25 de maio de 2021.

FENOLLAR, Florence; BOUAM, Amar; BALLOUCHE, Mehdi; *et al.* Evaluation of the panbio COVID-19 rapid antigen detection test device for the screening of patients with COVID-19. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 59, n. 2, p. e.02589-02599, 2021.

FRICKE-GALINDO, Ingrid; FALFÁN-VALENCIA, Ramcés. Pharmacogenetics Approach for the Improvement of COVID-19 Treatment. **Viruses**, v. 13, n. 3, p. 413-421, 2021.

GALIPEAU, Yannick; GREIG, Matthew; LIU, George; *et al.* Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. e.610688, 2020.

GAO, Jing; QUAN, Lei. Current status of diagnostic testing for SARS-CoV-2 infection and future developments: A review. **Medical Science Monitor**, v. 26, p. e.928552, 2020.

GARCÍA, Luis F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. e.1441, 2020.

GHASEMNEJAD-BERENJI, Morteza; PASHAPOUR, Sarvin. Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary. **Drug Research**, v. 71, n. 3, p. 166–170, 2021.

GISONDI, P.; PIASERICO, S.; BORDIN, C.; *et al.* Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 34, n. 11, p. 2499–2504, 2020.

HANLEY, Brian; LUCAS, Sebastian B.; YOUNG, Esther; *et al.* Autopsy in suspected COVID-19 cases. **Journal of Clinical Pathology**, v. 73, n. 5, p. 239–242, 2020.

HURT, Aeron C; WHEATLEY, Adam K. Neutralizing Antibody Therapeutics for COVID-19. **Viruses**, v. 13, n. 4, p. 628, 2021.

INDARI, Omkar; JAKHMOLA, Shweta; MANIVANNAN, Elangovan; *et al.* An Update on Antiviral Therapy Against SARS-CoV-2: How Far Have We Come? **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. e.632677, 2021.

JOHNS HOPKINS, University. **COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center**. Disponível em: < <https://coronavirus.jhu.edu/data/new-cases> >. Acesso em: 11 de junho de 2021.

KANG, Yue; XU, Silu. Comprehensive overview of COVID-19 based on current evidence. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 5, p. e.13525, 2020.

KERN, Charlotte; SCHÖNING, Verena; CHACCOUR, Carlos; *et al.* Modeling of SARS-CoV-2 Treatment Effects for Informed Drug Repurposing. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. e.625678, 2021.

KLASSEN, Stephen A.; SENEFFELD, Jonathon W.; JOHNSON, Patrick W.; *et al.* The Effect of Convalescent Plasma Therapy on COVID-19 Patient Mortality: Systematic Review and Meta-analysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v.96, n.5, p. 1101-1104, 2021.

KUMAR, Velayudhan Mohan; PANDI-PERUMAL, Seithikurippu R.; TRAKHT, Ilya; *et al.* Strategy for COVID-19 vaccination in India: the country with the second highest population and number of cases. **Nature - NPJ Vaccines**, v. 6, n. 1, p. 60-67, 2021.

LAI, Chih Cheng; KO, Wen Chien; LEE, Ping Ing; *et al.* Extra-respiratory manifestations of COVID-19. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 2, p. e106024, 2020.

LAMB, Yvette N. Remdesivir: First Approval. **Drugs**, v. 80, n. 13, p. 1355–1363, 2020.

LANDEWÉ, Robert B.M.; RAMIRO, Sofia; MOSTARD, Rémy L.M. COVID-19-induced hyperinflammation, immunosuppression, recovery and survival: How causal inference may help draw robust conclusions. **RMD Open**, v. 7, n. 1, p. e001638, 2021.

LARICI, Anna Rita; CICCHETTI, Giuseppe; MARANO, Riccardo; *et al.* COVID-19 pneumonia: current evidence of chest imaging features, evolution and prognosis. **Chinese Journal of Academic Radiology**, v.2021, p. 1–12, 2021.

LI, Bingjie; LI, Xin; WANG, Yaxuan; *et al.* Diagnostic value and key features of computed tomography in Coronavirus Disease 2019. **Emerging Microbes and Infections**, v. 9, n. 1, p. 787–793, 2020.

LI, Chun; REN, Linzhu. Recent progress on the diagnosis of 2019 Novel Coronavirus. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 67, n. 4, p. 1485–1491, 2020.

LI, Lifeng; GUO, Pengbo; ZHANG, Xiaoman; *et al.* SARS-CoV-2 vaccine candidates in rapid development. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, v. 17, n. 3, p. 644–653, 2021.

LI, Youjiang; JI, Danping; CAI, Wangyu; *et al.* Clinical characteristics, cause analysis and infectivity of COVID-19 nucleic acid repositive patients: A literature review. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 3, p. 1288–1295, 2021.

LIU, Haolin; WEI, Pengcheng; ZHANG, Qianqian; *et al.* 501Y.V2 and 501Y.V3 variants of SARS-CoV-2 lose binding to Bamlanivimab in vitro. **MABS**, v. 13, n. 1, p. e1919285, 2021.

LIU, Xiang; ZAID, Ali; FREITAS, Joseph R.; *et al.* Infectious Clones Produce SARS-CoV-2 That Causes Severe Pulmonary Disease in Infected K18-Human ACE2 Mice. **mBio**, v. 12, n. 2, p. e00819-21, 2021.

LOGUNOV, Denis Y.; DOLZHIKOVA, Inna V.; SHCHEBLYAKOV, Dmitry V.; *et al.* Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. **The Lancet**, v. 397, n. 10275, p. 671–681, 2021.

MACHHI, Jatin; HERSKOVITZ, Jonathan; SENAN, Ahmed M.; *et al.* The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 15, n. 3, p. 359–386, 2020.

MACKMAN, Richard L.; HUI, Hon C.; PERRON, Michel; *et al.* Prodrugs of a 1'-CN-4-Aza-7,9-dideazaadenosine C -Nucleoside Leading to the Discovery of Remdesivir (GS-5734) as a Potent Inhibitor of Respiratory Syncytial Virus with Efficacy in the African Green Monkey Model of RSV. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.64, n.8, p. 5001-5017, 2021.

MAJUMDER, Joydeb; MINKO, Tamara. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. **AAPS Journal**, v. 23, n. 1, p.14-24, 2021.

MARIAN, Ali J. Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries. **Cardiovascular Pathology**, v. 50, p. e107278, 2021.

MARTINS-FILHO, Paulo Ricardo; BARRETO-ALVES, José Antônio; FAKHOURI, Ricardo. Potential role for nitazoxanide in treating SARS-CoV-2 infection. **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 319, n. 1, p. L35–L36, 2020.

MILLER, Katelyn; MCGRATH, Marisa E.; HU, Zhiqiang; *et al.* Coronavirus interactions with the cellular autophagy machinery. **Autophagy**, v. 16, n. 12, p. 2131–2139, 2020.

MOHAMADIAN, Malihe; CHITI, Hossein; SHOGHLI, Alireza; *et al.* COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **Journal of Gene Medicine**, v. 23, n. 2, p. e3303, 2021.

MOHAMED-HUSSEIN, Aliae A.R.; ALY, Karim M.E.; IBRAHIM, Mohamed Eltaher A.A. Should aspirin be used for prophylaxis of COVID-19-induced coagulopathy? **Medical Hypotheses**, v. 144, p. e109975, 2020.

NEUMAN, Camila. **Anvisa aprova importação controlada de vacinas**, 2021. Disponível em: <<https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2021/06/04/anvisa-aprova-importacao-controlada-de-vacinas-com-rigorousas-restricoes>>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

OMS. **Folha informativa sobre COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. 2021. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19>>. Acesso em: 25 de maio de 2021.

OMS. **Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes da OMS desaconselha uso de remdesivir para COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/19-11-2020-grupo-desenvolvimento-diretrizes-da-oms-desaconselha-uso-remdesivir-para-covid>>. Acesso em: 24 de maio de 2021.

PALACIOS, Ricardo; PATIÑO, Elizabeth González; DE OLIVEIRA PIORELLI, Roberta; *et al.* Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac – PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 853-865, 2020.

PAPPA, Vasiliki; BOUCHLA, Anthi; TERPOS, Evangelos; *et al.* A phase ii study on the use of convalescent plasma for the treatment of severe covid-19-a propensity score-matched control analysis. **Microorganisms**, v. 9, n. 4, p.123-134, 2021.

PAVLI, Androula; THEODORIDOU, Maria; MALTEZOU, Helena C. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. **Archives of Medical Research**, v.04, n.49, p.49-51, 2021.

PELECHAS, Eleftherios; DROSSOU, Vassiliki; VOULGARI, Paraskevi V.; *et al.* Anti-Rheumatic Drugs for the Fight Against the Novel Coronavirus Infection (SARSCoV-2): What is the Evidence? **Mediterranean Journal of Rheumatology**, v. 31, n. S.2, p. 259, 2020.

POESCHLA, Eric. Neutralizing SARS-CoV-2. **eLife**, v. 9, p. 05-13, 2020.

POLACK, Fernando P.; THOMAS, Stephen J.; KITCHIN, Nicholas; *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 2020.

QI, Timothy; CAO, Yanguang. In translation: Fern across the therapeutic spectrum. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, p. 1–29, 2021.

RAHIMI, Azadeh; MIRZAZADEH, Azin; TAVAKOLPOUR, Soheil. Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. **Genomics**, v. 113, n. 1P2, p. 1221–1232, 2021.

RAMASAMY, Maheshi N.; MINASSIAN, Angela M.; EWER, Katie J.; *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10267, p. 1979–1993, 2020.

RAPS. **COVID-19 vaccine tracker** | **Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS)**. 2021. Disponível em: <<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>>. Acesso em: 16 de junho de 2021.

RAZA, Muhammad Ahmer; AZIZ, Shireen; SHAHZAD, Sana; *et al.* Post-COVID Recovery Assessment Clinics: A Real Need of Time. **Innovations in pharmacy**, v. 12, n. 1, p. 7-15, 2021.

RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 21, p. 2030–2040, 2020.

RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693–704, 2021.

RIZK, John G.; FORTHAL, Donald N.; KALANTAR-ZADEH, Kamyar; *et al.* Expanded Access Programs, compassionate drug use, and Emergency Use Authorizations during the COVID-19 pandemic. **Drug Discovery Today**, v. 26, n. 2, p. 593–603, 2021.

SALIAN, Vrishali S.; WRIGHT, Jessica A.; VEDELL, Peter T.; *et al.* COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. **Molecular Pharmaceutics**, v.18, n.3, p.754-771, 2021.

SHARUN, Khan; DHAMA, Kuldeep; PATEL, Shailesh Kumar; *et al.* Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 19, n. 1, 2020.

SREEPADMANABH, M.; SAHU, Amit Kumar; CHANDE, Ajit. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. **Journal of Biosciences**, v. 45, n. 1, p.148-153, 2020.

STEPHENSON, Kathryn E.; LE GARS, Mathieu; SADOFF, Jerald; *et al.* Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 325, n. 15, p. 1535-1544, 2021.

SUKHATME, Vikas P; REIERSEN, Angela M; VAYTTADEN, Sharat J; *et al.* Fluvoxamine: A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. e652688, 2021.

TARDIF, Jean-Claude; BOUABDALLAOUI, Nadia; L'ALLIER, Philippe L; *et al.* Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. **RMD Open**, v.7, n. 1, p. e001455, 2021.

TOOR, Salman M.; SALEH, Reem; SASIDHARAN NAIR, Varun; *et al.* T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. **Immunology**, v. 162, n. 1, p. 30–43, 2021.

TUCCORI, Marco; FERRARO, Sara; CONVERTINO, Irma; *et al.* Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline. **MAbs**, v. 12, n. 1, p. e1854149, 2020.

VALECIO, Marcelo de. **Uso de ivermectina causa hepatite medicamentosa em paciente com Covid-19**. 2021. Disponível em: <<https://www.ictq.com.br/farmacia-clinica/2580-pneumologista-alerta-para-hepatite-medicamentosa-causada-pelo-uso-de-ivermectina-contracovid-19>>. Acesso em: 25 de maio de 2021.

WARD, Stephanie; LINDSLEY, Andrew; COURTER, Josh; *et al.* Clinical testing for COVID-19. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 1, p. 23–34, 2020.

WEI, Qiu; LIN, Hua; WEI, Rong-Guo; *et al.* Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Infectious diseases of poverty**, v. 10, n. 1, p.71, 2021.

WIERSINGA, W. Joost; RHODES, Andrew; CHENG, Allen C.; *et al.* Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WIWANITKIT, Viroj. Ivermectin and COVID-19. **The Malaysian journal of medical sciences : MJMS**, v. 28, n. 2, p. 177, 2021.

WU, Kai; CHOI, Angela; KOCH, Matthew; *et al.* Variant SARS-CoV-2 mRNA vaccines confer broad neutralization as primary or booster series in mice. **BioRxiv**. v.2021, p. e ppbiorxiv-439482, 2021.

XIE, Mingxuan; CHEN, Qiong. Insight into 2019 novel coronavirus — An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 94, p. 119–124, 2020.

YE, Zheng; ZHANG, Yun; WANG, Yi; *et al.* Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. **European Radiology**, v. 30, n. 8, p. 4381–4389, 2020.

ZHU, Jieyun; JI, Pan; PANG, Jielong; *et al.* Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 1902–1914, 2020.

SOBRE OS AUTORES

Guilherme Sposito Ribeiro Goyano

Programa de Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da Universidade Estadual de Goiás

Lucas Henrique Sampaio

Programa de Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da Universidade Estadual de Goiás

**Recebido em abril de 2021.
Aceito para publicação em julho de 2021.**