

REVISÃO DE LITERATURA

Coronavírus: histórico e potenciais vacinas

DIRLEI NICO*¹

LUCIANA CONDE RODRIGUES MAIA*²

Resumo: O novo coronavírus foi reportado no final de 2019 na China (Wuhan), de onde se disseminou a passos largos globalmente. Neste trabalho serão abordados aspectos referentes ao histórico, à biologia e medidas de controle e tratamento desse novo vírus que foi denominado SARS-CoV-2 e causa a COVID-19. O novo coronavírus é capaz de apresentar a forma assintomática, provocar uma síndrome respiratória aguda severa ou uma forma mais branda da doença, caracterizada por sintomas comuns como tosse seca e febre. A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 tem provocado severos problemas no sistema de saúde mundial devido à velocidade de propagação do vírus, facilidade de transmissão e deficiência na absorção dos casos graves que necessitam internação hospitalar. O SARS-CoV-2 é um vírus que possui tropismo pela mucosa do trato respiratório e precisa do receptor ACE-2 (enzima conversora da angiotensina 2), presente na superfície de células endoteliais, cardíacas, pulmonares e renais; para entrar nas células hospedeiras e promover sua replicação. A população mais atingida pela forma grave da COVID-19, normalmente, apresenta comorbidades como diabetes, pressão alta, problemas cardíacos e respiratórios. Foram utilizados artigos científicos de revistas científicas importantes por meio de pesquisa na base de dados do PubMed em 2020, durante maio, junho e julho. Diante da gravidade da atual pandemia, o mundo tem concentrado esforços e compartilhado conhecimento científico de forma jamais vista. A descoberta de uma ou mais vacinas seguras e eficientes no combate à COVID-19 seria a melhor perspectiva de controle da pandemia.

Palavras-chave: Coronavirus, Infecções por Cononavirus; Vacinas; Plasma.

Abstract: The new coronavirus was reported in late 2019 in China (Wuhan), from where it has spread rapidly and globally. In this work, aspects related to the history, biology, control and treatment measures of this new virus that was named SARS-CoV-2 and causes COVID-19 will be addressed. The new coronavirus is capable of being asymptomatic, causing a severe acute respiratory syndrome, or a milder form of the disease characterized by common symptoms such as dry cough and fever. The SARS-CoV-2 pandemic has caused severe problems in the global health system due to the speed of the virus spreading, easiness of transmission, and deficiency in the absorption of severe cases requiring hospitalization. SARS-CoV-2 is a virus that has tropism through the mucosa of the respiratory tract and it needs the ACE-2 receptor (Angiotensin converting enzyme 2), which is present on the surface of endothelial, cardiac, pulmonary and kidneys in order to enter host cells, and promote their replication. Usually, the severe form of COVID-19 has mostly affected the population that already has comorbidities such as diabetes, high blood pressure, heart, and breathing problems. In order to pursue this review, a research has been undertaken using the PUBMED database extracting articles from May, June, and July 2020.. Faced with the seriousness of the current pandemic, the world has concentrated efforts and shared scientific knowledge in an unprecedented way. The discovery of one or more safe and efficient vaccines to combat COVID-19 would be the best prospect for controlling the pandemic.

Keywords: Coronavirus, Coronavirus Infections; Vaccines; Plasma.

Submetido em: 31/7/2020

Aprovado em: 21/9/2020

*Farmacêutica e bioquímica. Professora adjunta do Instituto de Microbiologia Paulo de Góes. Departamento de Microbiologia Geral. Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: dirlei@micro.ufrj.br

²Bióloga. Pós-doutoranda no Instituto de Microbiologia Paulo de Góes. Departamento de Imunologia. Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: lucianaconde@biof.ufrj.br

INTRODUÇÃO

A recente pandemia causada pelo SARS-CoV-2 (Síndrome respiratória severa aguda por coronavírus 2, do inglês *severe acute respiratory syndrome 2* - Coronavírus) tem mobilizado esforços de toda a comunidade científica em busca de intervenções terapêuticas seguras e estratégias vacinais eficientes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) nomeou oficialmente a doença causada pelo SARS-CoV-2 de COVID-19 (doença do coronavírus – 2019, do inglês *Coronavirus disease* – 2019). Até 21 de julho de 2020 foram registrados mais de 15 milhões de casos e 600 mil mortes no mundo, destacando o Brasil como o segundo país com maior número de casos e óbitos, apresentando mais de 2 milhões de casos e 80 mil mortes.¹ No entanto, as infecções por coronavírus (CoVs) não apresentam uma novidade científica, de fato, nas últimas duas décadas têm emergido pontualmente quadros de infecção respiratória e intestinal em humanos e animais.²

Em 2003, um CoV foi identificado como o causador da SARS (síndrome respiratória severa aguda, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*), classificada como pandemia após causar pneumonia em 30 países, totalizando aproximadamente 800 mortes.³ Até esse período, o CoV não era considerado uma ameaça para humanos. O vírus foi isolado em cultura de células e detectado utilizando amplificação do material genético pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). Na época, a OMS informou que a epidemia de SARS teria iniciado na Ásia, com a maioria dos casos ocorridos na China, logo depois atingindo outros continentes. Os pacientes infectados

apresentaram quadro de infecção aguda e conversão sorológica para IgG vírus-específicos.⁴

Logo após, foi identificado um CoV em uma criança de 8 meses que sofria de pneumonia e, posteriormente, em outras quatro crianças. O sorogrupo envolvido nessas infecções foi chamado de HCoV-NL e promoveu hospitalização das crianças que testaram positivo.⁵ O grupo de Hoek *et al.*⁶ descreveu em 2004, o HCoV-NL63, outro CoV capaz de infectar humanos, isolado de uma criança de 7 meses de idade acometida por bronqueolite e conjuntivite.⁶ Em 2012, outra caracterização de um CoV capaz de infectar humanos foi descrita na Arábia Saudita. A identificação foi feita a partir de um isolado clínico (escarro) de um homem de 60 anos que apresentou pneumonia aguda, falência renal e óbito.⁷ Os sintomas apresentados pelo indivíduo foram semelhantes àqueles encontrados nos pacientes com SARS em 2003. Esse novo coronavírus ficou famoso no mundo como o MERS-CoV (síndrome respiratória do Oriente Médio – Coronavírus, do inglês *Middle East respiratory syndrome coronavirus*). Os dados laboratoriais confirmaram até dezembro de 2018, 2.266 casos e 804 mortes em 27 países causados por MERS-CoV. A maioria dos casos (1.888) e mortes (730) reportados foram exclusivos da Arábia Saudita.⁸ A infecção em humanos foi descrita como uma provável zoonose, originária de dromedários.⁹

No final do ano de 2019 começamos a vivenciar uma pandemia por um novo coronavírus denominado SARS-CoV-2, que provoca a COVID-19. O vírus foi noticiado primeiramente na China (Wuhan) em dezembro de 2019 e se espalhou rapidamente pelo mundo. A COVID-19

é caracterizada pela ocorrência de sintomas comuns como febre, cansaço e tosse seca. Além disso, podem ser apresentados outros sintomas: dor de cabeça, dor de garganta, congestão nasal, conjuntivite, diarreia, erupção cutânea e perda de paladar e/ou olfato.¹⁰ Sintomas mais graves podem ser desenvolvidos por uma parte menor dos infectados, incluindo dificuldade de respirar e pneumonia severa que evoluem mal e com muitas complicações. Evidências radiológicas mostram aspecto de vidro fosco, compatível com pneumonia atípica.¹¹ Geralmente a gravidade está associada a comorbidades, como pressão alta, diabetes, câncer, problemas cardíacos e pulmonares.¹⁰ Este artigo de revisão tem como objetivo principal, gerar uma fonte de informações sobre o novo coronavírus e sinalizar as vacinas em estudo mais promissoras.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão de bibliografia realizada através de pesquisa na base de dados PubMed no ano de 2020, durante os meses de maio, junho e julho. As pesquisas foram realizadas utilizando as palavras-chave: COVID-19, Coronavírus e SARS-CoV-2, onde os artigos científicos encontrados foram elencados no critério de inclusão conforme sua importância científica na área de vacinologia e no desenvolvimento da vacina contra o COVID-19 conforme julgamento dos autores. Para a seleção dos artigos científicos, foi considerado o escopo da revista, seu fator de impacto e a data mais recente de publicação.

Coronavírus e sua biologia

Os CoVs são vírus envelopados com fita única de RNA de sentido positivo, pertencentes à família

Coronaviridae e são categorizados taxonomicamente em quatro diferentes gêneros, representados pelas letras do alfabeto grego *alpha* (α), *beta* (β), *gamma* (γ) e *delta* (δ): alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus e deltacoronavirus.¹² São muito diversos fenotípica e genotipicamente, possuindo um genoma de 26–32 kb de comprimento. Entre os quatro gêneros, apenas os alphacoronavirus e betacoronavirus são descritos como capazes de infectar humanos causando sintomatologia branda a severa.² O nome “corona” foi dado após a observação por meio do microscópio eletrônico das projeções da superfície do vírus aparentando uma coroa.

Atualmente existem sete CoVs que são capazes de infectar seres humanos e gerar sintomatologia clínica em adultos e crianças, são eles: HCoV-229E e HCoV-NL63, do gênero alphacoronavirus; HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV e o recém-descrito SARS-CoV-2, do gênero betacoronavirus.¹³ Os CoVs apresentam potencial zoonótico, com diversos animais envolvidos como hospedeiros ou reservatórios naturais. Estudos filogenéticos demonstram que os alphacoronavirus e betacoronavirus estão associados a morcegos e roedores, enquanto os gammacoronavirus e deltacoronavirus de aves como seu principal reservatório.¹⁴⁻¹⁵ De fato, estudos destacaram as espécies HCoV-229E e HCoV-NL63 provenientes de morcegos, sendo o HCoV-229E com a participação dos dromedários como hospedeiros intermediários.¹⁶⁻¹⁹

Vacinas mais promissoras no mundo

As vacinas são uma das principais invenções da humanidade, diretamente responsáveis pelo aumento

da expectativa de vida da população nos últimos séculos. Seu sucesso pode ser comprovado por mais de 200 anos, desde o experimento inicial de Edward Jenner em 1796, levando à subsequente erradicação da varíola no mundo.

Em 11 de março de 2020 a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como pandemia, trazendo toda a atenção da comunidade científica mundial para o desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes contra a doença.¹ Segundo a OMS, em 6 de julho de 2020, havia um total de 149 vacinas candidatas em estudo, entre elas, 19 se encontram em fase de avaliação clínica e 130 em fase de avaliação pré-clínica.²⁰

Atualmente, grande parte das vacinas candidatas com grande potencial, se baseiam na proteína de superfície S, chamada de *spike*, que é uma glicoproteína de membrana do tipo I.²¹⁻²³ A proteína *spike* se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) com alta afinidade e desta forma promove a entrada do vírus nas células do sistema respiratório humano.²³⁻²⁴ Monócitos e macrófagos expressam a ACE-2 em sua superfície, e, conseqüentemente, podem ser infectados pelo SARS-CoV-2.²⁵ Após sua entrada na célula humana, o vírus utiliza a célula hospedeira para sua replicação até causar sua destruição. A infecção por SARS-CoV-2 mostrou causar produção exacerbada de citocinas por monócitos e macrófagos, fenômeno chamado de tempestade de citocinas, envolvendo as citocinas IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF, GM-CSF, IL-17, MCP-3 e IL-1ra, levando ao aparecimento de febre, inflamação aguda e síndrome de resposta inflamatória sistêmica, que pode provocar falência múltipla de órgãos.²⁶

As vacinas que se encontram em estágios mais avançados contra o SARS-CoV-2 são: a vacina da empresa Moderna, RNAm-1273 (RNA mensageiro sintético) que expressa a proteína *spike*, encapsulada em uma nanopartícula lipídica;²⁷⁻²⁸ vacina ChAdOx1 nCoV-1929 desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela empresa AstraZeneca, composta por um vetor de adenovírus não replicante e a sequência da proteína *spike* do SARS-CoV-2; e a vacina PiCoVacc, utilizando vírus purificados inativados (Sinovac Biotech Ltd.).³⁰

A empresa de biotecnologia Moderna é pioneira no desenvolvimento de vacinas de RNAm. A vacina produzida pela empresa, RNAm-1273, possui estudo de fase I incluindo 45 adultos saudáveis de 18-55 anos de idade. Os voluntários receberam duas doses da vacina com 28 dias de intervalo. Foram aplicadas três concentrações diferentes (25 μ g, 100 μ g, ou 250 μ g), portanto cada grupo experimental foi composto por 15 indivíduos. A produção de anticorpos foi detectada após a primeira dose vacinal, demonstrando efeito dose-dependente, onde os maiores índices de produção de anticorpos específicos se encontravam nos indivíduos dos grupos que receberam a vacina em maiores concentrações. Após a segunda dose todos os títulos de anticorpos apresentaram um grande aumento em todas as doses vacinais e apresentaram poder neutralizante em dois ensaios diferentes. Efeitos adversos gerais foram reportados em mais de 50% dos indivíduos, incluindo fadiga, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção. Efeitos adversos sistêmicos também foram reportados, mais comuns após a segunda dose vacinal,

sendo notáveis na maior concentração de vacina utilizada em 21% dos indivíduos deste grupo.²⁸

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 mostrou ser imunogênica em camundongos e macacos rhesus promovendo resposta imune humoral e celular. O estudo em macacos rhesus chama atenção pela capacidade deste modelo animal se aproximar bastante ao humano. No grupo de macacos rhesus imunizados com dose única da ChAdOx1 nCoV-19 e desafiados com $2,6 \times 10^6$ TCID₅₀ (dose infectante média capaz de infectar tecido de cultura, do inglês *Median tissue culture infectious dose*) de SARS-CoV-2, foi encontrada carga viral significativamente reduzida no lavado bronqueoalveolar e tecido do trato respiratório em relação ao grupo controle. Nenhum quadro de pneumonia foi observado nos animais imunizados.³¹ Esta vacina possui a vantagem de possuir uma versão chamada ChAdOx1 MERS, que demonstrou ser protetora contra MERS-CoV em primatas não humanos na forma de dose única.²⁹ No modelo murino, a ChAdOx1 nCoV-19 aparentou induzir forte resposta imune humoral e celular entre 9 a 14 dias após a imunização. Altos níveis de anticorpos neutralizantes foram detectados nos animais imunizados e uma forte resposta sistêmica de perfil TH1, apresentando produção de altos níveis de citocinas IFN- γ e TNF- α , e baixos níveis de citocinas IL-4 e IL-10.³¹

A análise da resposta imune celular da vacina ChadOx1 nCoV-19 apontou aumento do IFN- γ nos animais imunizados após 1 dia do desafio. No modelo de macacos rhesus, a vacina ChadOx1 nCoV-19 levou à produção de anticorpos vírus-específicos e neutralizantes encontrados 14 dias após a imunização. Ainda, foi avaliada

a presença do RNA subgenômico, que indica replicação viral. O RNA genômico foi alto nos pulmões do grupo controle e o RNA subgenômico em dois de três animais controles. No entanto, o RNA genômico foi encontrado significativamente em menor concentração nos animais vacinados, demonstrado em apenas um dos nove animais imunizados. As análises patológicas foram realizadas 7 dias após o desafio, onde nenhum animal vacinado apresentou alterações pulmonares, demonstrando análise histológica com aspecto normal. A carga viral também foi avaliada no tecido pulmonar de todos os animais de todos os grupos experimentais.³¹ Tais resultados sugerem que a vacina ChadOx1 nCoV-19 promove eficácia na prevenção de danos pulmonares quando usada em dose única.

A vacina produzida pela empresa Sinovac Biotech Ltd. é uma vacina de vírus inativados purificados, estudada por grupos de pesquisadores chineses, chamada PiCoVacc30 que tem apresentado resultados promissores. Foi reportada produção de anticorpos neutralizantes em camundongos, ratos e primatas não humanos. Nos testes, foram administradas três doses utilizando duas doses diferentes (3 μ g ou 6 μ g) que promoveram proteção parcial quando utilizadas 3 μ g ou completa (6 μ g) em macacos rhesus desafiados com SARS-CoV-2, indicando uma boa candidata para uso em humanos. Em estudos pré-clínicos *in vitro* e modelos de desafio, foram isoladas cepas de SARS-CoV-2 de lavado fluido bronqueoalveolar de 11 pacientes hospitalizados, entre eles pacientes da China (5), Itália (3), Suíça (1), Reino Unido (1) e Espanha (1). A obtenção do estoque de vírus foi feita em cultura de células

Vero, sendo produzido um total de 50 litros de cultura e feita a inativação com β -propiolactona, purificados por filtração seguida de cromatografia. Após imunização, na segunda e terceira semana, foram encontrados títulos altos de IgG específicos e, interessante, esses títulos foram semelhantes aos encontrados em pacientes humanos recuperados de COVID-19. Após o desafio com 10⁶ TCID₅₀SARS-CoV-2, os macacos que receberam 6 μ g de vacina apresentaram proteção, demonstrando poucas alterações morfológicas pulmonares, significativa redução de carga viral e ausência de carga viral na faringe, região anal e pulmão 7 dias após o desafio. Não foram observadas reações como febre, perda de peso, perda de apetite ou desorientação mental. Com isso, foi demonstrada em macacos rhesus a segurança e proteção da vacina PiCoVacc na dosagem de 6 μ g.³⁰

No Brasil, encontra-se em testes clínicos tanto a vacina PiCoVacc quanto a ChAdOx1 nCoV-19. Nosso país se torna um importante local para testes clínicos pois se encontra na fase de intensa circulação e transmissão do SARS-CoV-2. Dessa forma, a proteção promovida pelas vacinas em estudo pode ser testada de forma mais eficiente e realista.

Perfil de resposta imune que uma vacina contra COVID-19 deveria apresentar

Quando se fala de desenvolvimento de vacinas, vários passos importantes precisam ser determinados. O conhecimento da biologia do microrganismo envolvido e correlatos de proteção são essenciais. No caso do MERS-CoV, foram encontradas evidências da importância da resposta imune inata, incluindo IFN e outras

citocinas. Também foi reportada a importância da resposta imune celular mediada por células T CD8+, as quais desempenham papéis essenciais na defesa do hospedeiro e em sua recuperação.³¹ Estudos comparativos entre anticorpos produzidos e células T em casos humanos com MERS, demonstraram que uma resposta de células T CD8+ foi encontrada mesmo na ausência de anticorpos.³² Demonstrando que, possivelmente, uma vacina para a COVID-19 também necessite de uma forte resposta imune celular associada à resposta mediada por anticorpos.

Imunidade de rebanho

A imunidade de rebanho é um conceito muito discutido quando se trata de proteção da população induzida pela imunização por uma vacina. Está sendo muito cogitado o seu papel na evolução da pandemia por SARS-CoV-2 pelos diversos países e cidades pelo mundo. O conceito de imunidade de rebanho implica a proteção indireta da população suscetível ao patógeno quando uma grande parte da população já se encontra imune.³³ Ou seja, uma certa porcentagem suficiente de indivíduos já entrou em contato com o patógeno natural ou artificialmente (no caso de uma vacina) sendo capaz de bloquear a circulação do vírus, e, dessa forma, conferir proteção àqueles que não tiveram contato com o patógeno. Por consequência, a prevalência do patógeno em questão declina.³³

Para SARS-CoV-2, de acordo com Randolph e Barreiro,³⁴ 2020; seria necessária uma taxa de 67% da população infectada para aquisição da imunidade de rebanho para declínio da incidência de infecção. Para chegar a esse número é necessário aplicar a

seguinte fórmula matemática: $1-1/R_0$, onde R_0 corresponde à média do número de infecções secundárias promovidas por um indivíduo infectado.³⁴

Estudo com plasma convalescente.

O passado ajudando o futuro!

Na ausência de uma vacina com eficácia protetora ou de um tratamento adequado e seguro, a utilização de técnicas antigas como a imunização artificial passiva com soro contendo anticorpos neutralizantes torna-se uma alternativa atraente no tratamento de doenças humanas infecciosas graves. A eficácia desta prática pode ser comprovada no tratamento de doenças de origem bacterianas que promovem infecções respiratórias (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*), difteria, coqueluche, tétano e, principalmente, nas infecções virais (Ebola, raiva, hepatites, viroses respiratórias).³⁵ A utilização de plasma convalescente consiste na transfusão de plasma contendo anticorpos específicos e com capacidade neutralizante oriundos de indivíduos recuperados da doença em questão para indivíduos em estado grave, potencialmente neutralizando o patógeno circulante.³⁵

Recentemente com o surgimento de surtos causados pelo vírus Ebola em vários países da África, estudo demonstrou sucesso no uso de plasma convalescente como tratamento. De acordo com Griensven *et al.*³⁶ todos os 84 pacientes tratados com plasma convalescente apresentaram duração mais curta dos sintomas do que o grupo controle sem reações adversas graves associadas ao uso deste tratamento.³⁶ A possibilidade de sucesso com a transferência de plasma convalescente também foi explorada no tratamento

de infecções respiratórias agudas de etiologias virais. Pacientes portadores de SARS e influenza grave mostraram redução da mortalidade quando o plasma convalescente foi administrado logo após o início dos sintomas, sem demonstrar efeitos adversos.³⁷ Arabi *et al.*³⁸ demonstrou que o uso de plasma convalescente no tratamento de indivíduos acometidos com MERS-CoV também foi eficaz, diminuindo os sintomas e, por isso, foi indicado como terapia potencial.

O uso potencial de plasma convalescente na infecção pelo SARS-CoV-2 surge como uma estratégia interessante em casos pontuais. De acordo com Tiberghien *et al.*,³⁹ o tratamento com plasma convalescente seria indicado no início da infecção em pacientes que se encontram no grupo de risco, como idosos e pacientes com baixa saturação de oxigênio (abaixo de 94%). O tratamento iniciado até o 5º dia de infecção parece ser o mais indicado, com volume de duas unidades de 200-250 ml de transfusão de plasma em pacientes com peso entre 50 e 80 kg. A infusão deve ser lenta e sob monitoramento rigoroso.³⁹

No Brasil, podemos citar ensaios clínicos em andamento para certificação do uso seguro de plasma convalescente. Esses ensaios estão sendo realizados por instituições renomadas e de grande prestígio como o Hospital Israelita Albert Einstein, o Hospital Sírio Libanês, a Universidade de São Paulo (USP) e a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

CONCLUSÃO

Todas as doenças causadas por CoVs em humanos demonstraram ser doenças zoonóticas com importante impacto epidemiológico e na

saúde coletiva, nos alertando para uma melhor avaliação da relação ambiente-vírus-hospedeiro, assim como, uma reflexão dos hábitos humanos. Destaca-se a participação do morcego como um importante hospedeiro para coronavírus revelando ser um elo importante na transmissão para humanos, já que sua presença nesse ciclo foi evidenciada na grande maioria dos casos que surgiram ao longo dos últimos anos. Torna-se uma prioridade tomar conhecimento de medidas que possam evitar a transmissão no futuro próximo de viroses de animais para humanos. Neste contexto, o desenvolvimento de novas técnicas de sequenciamento genético rápido e eficiente demonstram um papel de fundamental investimento científico.

A emergência do SARS-CoV-2 trouxe à superfície a importância da valorização da ciência como um pilar na construção estruturada de medidas eficientes de controle e combate a epidemias e pandemias que podem surgir repentinamente e provocar um processo de devastação mundial irreparável. Até o momento, nenhum tratamento se mostrou eficaz e seguro contra a COVID-19. Diversas vacinas estão em fase de testes pré-clínicos de estudo e um seleto número de vacinas candidatas encontram-se em uma corrida nunca vista na comunidade científica.

A descoberta de uma ou mais vacinas, que sejam eficientes e seguras, é a medida de controle mais eficaz que se possa ter em mãos para controle de uma pandemia. Com a inserção do processo de vacinação em massa da população, uma cobertura vacinal ampla e suficiente acarretará, de forma mais rápida, a imunidade de rebanho necessária para

bloquear a circulação do SARS-CoV-2. Paralelamente a isso, são necessários estudos *in vitro* e *in vivo* de interação entre vírus-hospedeiro para desvendar os muitos mistérios que ecoam sem respostas neste momento. Do mesmo modo, deveria ser promovido um grande suporte ao estudo de drogas no tratamento da COVID-19. Esses modelos de estudo levam tempo e precisam de investimento e dedicação árdua, sendo primordial o alinhamento entre ciência e política de governo.

REFERÊNCIAS

1. Worldometer [Internet]. Dover: [Dax]; 2020 [acesso em 21 jul 2020]. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Junejo Y, Ozaşlan M, Safdar M, Khailany RA, Rehman S, Yousaf W, et al. Novel SARS-CoV-2/COVID-19: origin, pathogenesis, genes and genetic variations, immune responses and phylogenetic analysis. Gen Rep [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];20:100752. Disponível em: <https://www.elsevier.com/locate/genrep>
3. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. Nat Med [Internet]. 2004 [acesso em: 21 jul 2020];10(12 Suppl):S88-97. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm1143> doi: <https://doi.org/10.1038/nm1143>
4. Drosten C, Gunther S, Preiser W, Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;348(20):1967-76.
5. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, de Jong JC, Simon JH, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2004 [acesso em: 21 jul 2020];101(16):6212-6. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/101/16/6212> doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0400762101>

PubMed PMID: 15073334; PubMed Central PMCID: PMC395948.

6. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. Nat Med [Internet]. 2004 [acesso em: 21 jul 2020];10(4):368-73. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm1024> doi: <https://doi.org/10.1038/nm1024> PubMed PMID: 15034574; PubMed Central PMCID: PMC7095789.

7. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med [Internet]. 2012 [acesso em: 21 jul 2020];367(19):1814-20. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1211721> doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>. Epub 2012 Oct 17. Erratum in: N Engl J Med. 2013 Jul 25;369(4):394. PubMed PMID: 23075143.

8. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): WHO MERS Global Summary and Assessment of Risk, August 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [acesso em: 20 jun 2020]. Disponível em: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/risk-assessment-august-2018.pdf

9. Memish ZA, Cotten M, Meyer B, Watson SJ, Alshafi AJ, Al Rabeeah AA, et al. Human infection with MERS coronavirus after exposure to infected camels, Saudi Arabia, 2013. Emerg Infect Dis [Internet]. 2014 [acesso em: 21 jul 2020];20(6):1012-5. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/6/14-0402_article doi: <https://doi.org/10.3201/eid2006.140402>. PubMed PMID: 24857749; PubMed Central PMCID: PMC4036761.

10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients

- infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];395(10223):497-506. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext) doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
11. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];368:m606. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m606> doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>
12. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2005 [acesso em: 21 jul 2020];69(4):635-64. Disponível em: <https://mmbr.asm.org/content/69/4/635> doi: <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005>
13. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res* [Internet]. 2018 [acesso em: 21 jul 2020];100:163-88. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352718300010?via%3Dihub> doi: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001>
14. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol* [Internet]. 2012 [acesso em: 21 jul 2020];86(7):3995-4008. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/86/7/3995> doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.06540-11>
15. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* [Internet]. 2016 [acesso em: 21 jul 2020];24(6):490-502. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(16\)00071-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X16000718%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(16)00071-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X16000718%3Fshowall%3Dtrue) doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
16. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* [Internet]. 2005 [acesso em: 21 jul 2020];310(5748):676-9. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/310/5748/676> doi: <https://doi.org/10.1126/science.1118391>
17. Corman VM, Baldwin HJ, Tateno AF, Zerbinati RM, Annan A, Owusu M, et al. Evidence for an Ancestral Association of Human Coronavirus 229E with Bats. *J Virol* [Internet]. 2015 [acesso em: 21 jul 2020];89(23):11858-70. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/89/23/11858> doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01755-15>
18. Dijkman R, van der Hoek L. Human coronaviruses 229E and NL63: close yet still so far. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2009 [acesso em: 21 jul 2020];108(4):270-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664609600668?via%3Dihub> doi: [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60066-8](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60066-8)
19. Corman VM, Eckerle I, Memish ZA, Lijander AM, Dijkman R, Jonsdottir H, et al. Link of a ubiquitous human coronavirus to dromedary camels. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2016 [acesso em: 21 jul 2020];113(35):9864-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857749/> doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1604472113>
20. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 28 jul 2020]; Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
21. Cavanagh D. Structural polypeptides of coronavirus IBV. *J Gen Virol* [Internet]. 1981 [acesso em: 21 jul 2020];53(Pt 1):93-103. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-53-1-93> doi: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-53-1-93>
22. Hussain A, Kaler J, Dubey AK. Emerging pharmaceutical treatments of novel COVID-19: a Review. *Cureus* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];12(5):e8260. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/32407-emerging-pharmaceutical-treatments-of-novel-covid-19-a-review> doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.8260>
23. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];367(6483):1260-3. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260> doi: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
24. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* [Internet]. 2003 [acesso em: 21 jul 2020];426(6965):450-4. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature02145> doi: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
25. Zhou L, Opalinska J, Sohail D, Yu Y, Mo Y, Bhagat T, et al. Aberrant epigenetic and genetic marks are seen in myelodysplastic leukocytes and reveal Dock4 as a candidate pathogenic gene on chromosome 7q. *J Biol Chem* [Internet]. 2011 [acesso em: 21 jul 2020];286(28):25211-

23. Disponível em: <https://www.jbc.org/content/286/28/25211> doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.235028>
26. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];108(1):17-41. Disponível em: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/JLB.3COVR0520-272R> doi: <https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R>
27. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];21(7):2657. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2657> doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21072657>
28. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2: preliminary report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];NEJMoa2022483. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022483> doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
29. van Doremalen N, 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 Adv* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];6(24):eaba8399. Disponível em: <https://advances.sciencemag.org/content/6/24/eaba8399> doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba8399>
30. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];369(6499):77-81. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/369/6499/77> doi: <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>
31. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *BioRxiv* [Preprint]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020]:2020.05.13.093195. Disponível em: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>
32. Zhao J, Alshukairi AN, Baharoon SA, Ahmed WA, Bokhari AA, Nehdi AM, et al. Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses. *Sci Immunol*. 2017;2(14).
33. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev*. 1993;15(2):265-302.
34. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;52(5):737-41.
35. Keller MA, Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin Microbiol. Rev*. 2000;13(4):602-14.
36. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med*. 2016;374(1):33-42.
37. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211(1):80-90.
38. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Ravi-prakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *E Inf Dis* [Internet]. 2016 Sept [acesso em: 19 out 2020];22(9):1554-61. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/9/15-1164_article doi: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2209.151164>.
39. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? *Vox Sang*. 2020;115: 488-94.

