

# COVID-19: MODELOS DE VACINAS E PERSPECTIVAS FUTURAS

## COVID-19: VACCINE MODELS AND FUTURE PERSPECTIVES

LAYANE MARIANA COSTA DA SILVA<sup>1</sup>, ALINE DE OLIVEIRA REZENDE<sup>4</sup>, CARLA IRÉ SCHNIER DIAS<sup>1</sup>, ARTHUR DE CARVALHO E SILVA<sup>2</sup>, ÁLVARO PAULO SILVA SOUZA<sup>2,3</sup>, SANDRA OLIVEIRA SANTOS<sup>2,3</sup>, ALEXSANDER AUGUSTO DA SILVEIRA<sup>2,3</sup>, ADELIANE CASTRO DA COSTA<sup>2,3\*</sup>

1. Acadêmico do curso de Biomedicina da Faculdade Estácio de Sá de Goiás- FESGO; 2. Docente do curso de Farmácia da Faculdade Estácio de Sá de Goiás- FESGO; 3. Docente do curso de Biomedicina da Faculdade Estácio de Sá de Goiás- FESGO; 4. Aluna de mestrado do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Maranhão (UFMA).

\* Avenida Goiás, Quadra 2.1, Lote Área, Loja 2, , 2151 - Setor Central. CEP: 74063010. [adeliane.castrodacosta@gmail.com](mailto:adeliane.castrodacosta@gmail.com)

Recebido em 04/04/2021. Aceito para publicação em 02/06/2021

### RESUMO

**Introdução:** Segundo a Organização Mundial da Saúde, corona vírus é uma família de vírus que pode ocasionar doenças em animais ou humanos. Desde 1960 o vírus vem gerando impactos na saúde pública por ocasionar infecções respiratórias que podem ser desde uma gripe comum até patologias mais séria como a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) que ocorreu em 2012 e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) que ocorreu na Ásia em 2003. **Objetivo:** demonstrar as vacinas que estão em testes clínicos, as quais estão ativas na plataforma ClinicalTrials.gov. **Material e Métodos:** Trata-se de um artigo de revisão que visa demonstrar as vacinas que estão ativas, sendo testadas em humanos para a prevenção do COVID-19. Para isso foi realizado o acesso na plataforma e verificado as vacinas e os principais resultados encontrados durante os ensaios clínicos. **Resultados/Discussão:** Os estudos clínicos de uma nova vacina são classificados em estudos de Fase I, Fase II, Fase III e Fase IV. Algumas vacinas estão sendo desenvolvidas para a comunidade, mas que as mesmas necessitam passar por algumas fases de testes, como ensaios clínicos em seres humanos, para que possam ser empregadas na população geral. Atualmente existem 27 ensaios clínicos ativos. Desses, 20 ensaios estão sendo testados como modelos vacinais (ClinicalTrials.gov); Cinco (5) dessas vacinas encontram em fase de teste I; dez (10) em fase clínica I e II e três (3) em fase III e IV de teste clínico. **Considerações finais:** Outros ensaios clínicos estão sendo iniciados, no entanto ainda não se encontram ativos na plataforma, não sendo citados nesse artigo.

**PALAVRAS-CHAVE:** SARS-CoV-2; Ensaio Clínico; COVID-19 ; Vacinas.

### ABSTRACT

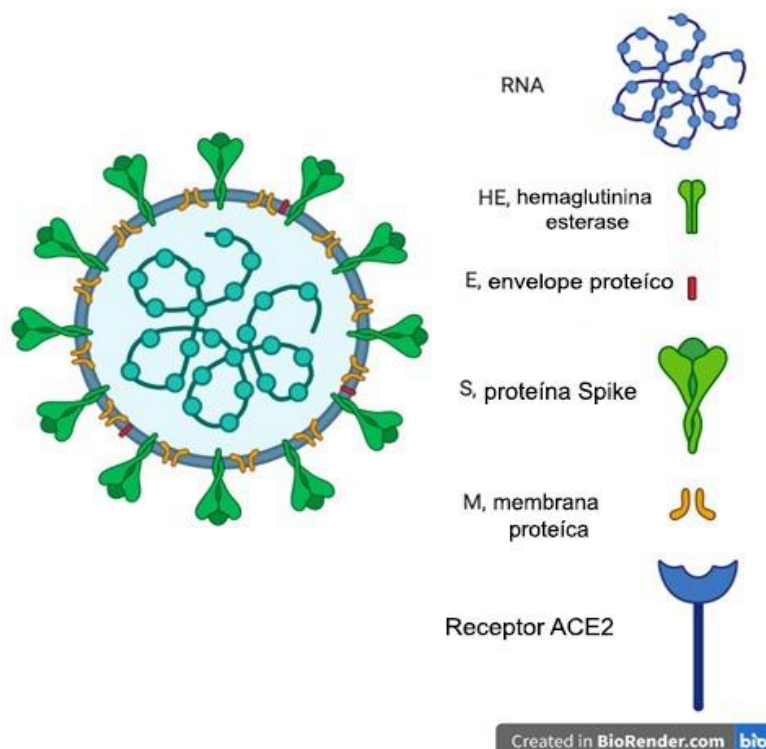
**Introduction:** According to the World Health Organization, corona virus is a family of viruses that can cause diseases in animals or humans. Since the 1960s, the virus has had an impact on public health, causing respiratory infections that can range from a common flu to more serious pathologies such as the Middle East Respiratory Syndrome (MERS) that occurred in 2012 and the Severe Acute Respiratory

Syndrome (SARS) that occurred in Asia in 2003. **Objective:** to demonstrate vaccines that are in clinical trials, which are active on the ClinicalTrials.gov platform. **Material and Methods:** This is a review article that aims to demonstrate the vaccines that are active, being tested in humans for the prevention of COVID-19. For that, the platform was accessed and the vaccines and the main results found during clinical trials were checked. **Results / Discussion:** Clinical studies of a new vaccine are classified into Phase I, Phase II, Phase III and Phase IV studies. Some vaccines are being developed for the community, but they need to go through some phases of testing, such as clinical trials in humans, so that they can be used in the general population. There are currently 27 active clinical trials. Of these, 20 trials are being tested as vaccine models (ClinicalTrials.gov); Five (5) of these vaccines are in test phase I; ten (10) in clinical phase I and II and three (3) in phase III and IV of clinical testing. **Final considerations:** Other clinical trials are being started, however they are not yet active on the platform, and are not mentioned in this article.

**KEYWORDS:** SARS-CoV-2; *Clinical Trial*; COVID-19 ; Vaccines.

### 1. INTRODUÇÃO

Coronavírus (CoV) estão classificados segundo taxonomia de Lineu na ordem Nidovirales (CAVANAGH, 1997), família Coronaviridae (SCHMIDT, 2005), e dividem-se em quatro gêneros dos quais compõem-se alphacoronavírus, betacoronavírus, gammacoronavírus e deltacoronavírus (GÓES, 2012). Os CoV possuem genoma grande, composto por RNA de fita simples, com polaridade positiva (GÓES, 2012). Envolvendo esse material genético, há a presença de um nucleocapsídeo helicoidal o qual apresenta estrutura esférica, com presença de envelope, constituído por camada dupla de lipídeos e proteínas estruturais como S (Spike), N [nucleocapsídeo] e E [envelope] (Figura 1). (GÓES, 2012).



**Figura 1.** Os CoV possuem genoma grande, composto por RNA de fita simples, com polaridade positiva. Envolvendo esse material genético, há a presença de um nucleocapsídeo helicoidal o qual apresenta estrutura esférica, com presença de envelope, constituído por camada dupla de lipídeos e proteínas estruturais como S (Spike), N (nucleocapsídeo) e E (envelope). O ciclo replicativo tem início quando ocorre a ligação da glicoproteína S (Spike) no receptor ACE2 da célula hospedeira. Após a fusão do envelope viral com a membrana proteica da célula hospedeira, o material genético viral RNA é liberado diretamente no citoplasma.

Para melhor entendermos, uma proteína da superfície do vírus se apresenta de forma geométrica quadrada e agora com o advento da mutação apresenta-se no formato redondo (SIMMONS, 2013). Estas mudanças podem ocorrer de forma natural, ou serem selecionadas, como por exemplo infecções em um diferente hospedeiro como os humanos (LAM *et al.*, 2020). A recombinação tem sido observada com frequência nos coronavírus e uma mutação aleatoriamente surge a cada ciclo de replicação viral em células hospedeiras humanas (BELOV e VAN, 2012). Desta forma, como o vírus se transmite rapidamente e facilmente para mais indivíduos, pela tosse, aerossóis e gotículas de salivas suspensas, torna-se necessário uma vigilância epidemiológica constante das mutações decorrentes destes vírus (MS, 2020).

Em Dezembro de 2019, um novo surto de pneumonia causado por um novo coronavírus ocorreu na cidade de Wuhan, província de Hubei na China e se espalhou rapidamente por todo país, em seguida o vírus se disseminou pelo mundo e em 30 de Janeiro de 2020 a Organização Mundial de Saúde declara a pandemia atual. Inicialmente o vírus foi oficialmente denominado Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS – Cov 2), devido a sua íntima relação com outros dois coronavírus altamente patogênicos causadores da síndrome respiratória aguda grave (SARS) e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Depois da identificação e isolamento do patógeno, o mesmo foi designado como o novo

coronavírus 2019 (COVID-19) (WHO, 2020). O rápido aumento dos casos confirmados e a sua alta capacidade de transmissão chama atenção mundial, que torna a prevenção e o controle do COVID-19 emergencial e necessário pela Saúde Pública Mundial (WHO, 2020). O coronavírus é natural de animais como morcegos (LI *et al.* 2005), mas a presença do vírus já foi reportada em camelos (REUSKEN CB *et al.*, 2013), cobras (JI, 2020), mamíferos e aves (FEHR, 2015). A possível transmissão zoonótica para seres humanos, não é precisa, porém sugere que seja por algum consumo de carnes destes animais infectados (LU *et al.*, 2020). Acredita-se que o ponto inicial de disseminação da doença tenha ocorrido em um mercado de frutos marítimos e animais exóticos na província de Wuhan (ZHU, 2020). O novo COVID-19 segue os padrões de mistura da pandemia do vírus Influenza H1N1 de 2009, já se espalhando globalmente e já torna-se a quinta pandemia deste vírus na população humana. Atualmente circulam pelo mundo mais de 7 tipos de coronavírus descritos em populações humanas (GOLDSTEIN *et al.*, 2011; MS, 2020). As características genéticas de uma população humana específica infectada, além de doenças pré-existentes e co-infecções como dengue, Zika, febre amarela, tuberculose, HIV/aids, câncer, diabetes, hipertensão, doenças autoimunes e indivíduos imunodeficientes, são desconhecidos e podem levar a um prognóstico de vírus mais agressivo e com um pior aspecto clínico da doença (NAKAJIMA N *et al.*, 2009).

Durante a resposta imune inata em combate a infecção viral do SARS-CoV-2 necessita da resposta inicial de interferon IFN tipo I que induz a resposta imune adaptativa ativando as citocinas, na qual citocinas como Th1/Th17 ativadas aumenta uma resposta inflamatória havendo a produção de anticorpos específicos por células B que ajuda a controlar o vírus (Peng Zhou, 2020). Após a entrada do vírus em um paciente infectado foram examinados em um exame laboratorial a presença de células sanguíneas como neutrófilos que eliminam o patógeno por meio da fagocitose, e linfócitos realizando a defesa no organismo contra agentes patogênicos. No caso do coronavírus uma única infecção não é capaz de produzir uma resposta imunológica ao organismo, mas podemos criar uma memória imunológica sintética por meio de vacinas para a produção de anticorpo específico a esse vírus. Já existem na literatura estudos demonstrando que há algumas vacinas sendo desenvolvidas para a comunidade, mas que as mesmas necessitam passar por algumas fases de ensaios clínicos, para que possam ser utilizadas pelas populações em geral (ClinicalTrial.gov).

Esse artigo de revisão tem o objetivo de demonstrar as principais descobertas relacionadas ao campo vacinal na perspectiva do COVID-19. Para isso foram utilizadas publicações que demonstram as últimas descobertas e o desenvolvimento de vacinas para serem utilizadas nos seres humanos.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Processo de seleção e coleta de dados. A busca por esta revisão foi realizada em Dezembro de 2021 e foi baseada em artigos publicados no ano de 2020. Artigos foram pesquisados no Banco de Dados pubmed usando as palavras-chave: COVID-19 e Vacina com a intenção de abordar publicações mostrando estudos em humanos ou animais.

## 3. RESULTADOS/DISCUSSÃO

O processo de pesquisa e desenvolvimento de uma nova vacina é constituído de inúmeras fases tratando-se, portanto, de um procedimento prolongado, de alto investimento e relacionados a riscos elevados. Os estudos clínicos de uma nova vacina são classificados em estudos de Fase I, Fase II, Fase III e Fase IV.

Atualmente existem 27 ensaios clínicos (*Clinical Trial*) ativos. Desses, 20 ensaios estão sendo testados como modelos vacinais (ClinicalTrial.gov). Cinco (5) dessas vacinas encontram em fase de teste I, dez (10) em fase clínica I e II e três (3) em fase III e IV de teste clínico, como demonstrado na Tabela 1.

### Vacinas em fase clínica I

A vacina NCT04568811 possui um vetor de adenovírus tipo 5 (Ad5) fabricada pelo Instituto de Biotecnologia de Pequim e CanSino Biologics Inc. Esta vacina está em ensaio clínico de fase I, a qual está

sendo testada em adultos saudáveis entre 18 a 60 anos de idade. As principais vantagens do uso de vetores adenovirais são a capacidade de produzir muitos títulos do vírus recombinante (NCT04568811-ClinicalTrial.gov).

A vacina NCT04450004 (Coronavirus-Like Particle COVID-19) está em ensaio clínico de fase I. Trata-se de uma estudo é randomizado, sendo testada em pacientes entre 18 a 55 anos. Todos os voluntários que participaram da pesquisa vão ser acompanhados por um período de 12 meses após a segunda administração da vacina para os testes de eficácia (NCT04450004-ClinicalTrial.gov).

A vacina para COVID-19 de uma partícula semelhante a coronavírus está sendo testada no Quebec (Canadá), tem como objetivo avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da mesma frente ao SARS-CoV-2, avaliando a prevenção. O estudo é do tipo intervencionista, com 180 participantes, de fase I randomizado e parcialmente cego tem como base a administração da vacina sem adjuvante ou adjuvante CpG 1018 ou AS03 em adultos saudáveis entre 18 a 55 anos de idade que não possuem anticorpos para o SARS-Cov-2, será administrado em três doses (3,75 µg, 7,5 µg e 15 µg de VLP) intramuscular. Para cada dose de estudo serão divididos três grupos (grupo com a vacina COVID-19 de partícula semelhante a coronavírus, grupo com vacina de partículas semelhantes a coronavírus COVID-19 com adjuvante CpG 1018 e vacina de partículas semelhantes a coronavírus COVID-19 com adjuvante AS03), sendo um total de 9 grupos do estudo (NCT04450004-ClinicalTrials.gov).

### Vacinas em fase clínica I e II

A vacina NCT04336410 fabricada pela Sinovac Research & Development Co., Ltd. é um ensaio clínico randomizado controlada pelo placebo de fase I e II da vacina inativada SARCOV-2. Os indivíduos acima de 60 anos que vão participar como voluntário, dos quais um grupo recebe a vacina e um grupo recebe o placebo. Este ensaio clínico tem por objetivo avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina (NCT04336410-ClinicalTrial.gov).

Estudo de fase 1/2 do tipo intervencionista e duplo-cego, randomizado e multicêntrico, foi realizado em cinco locais no Reino Unido, utilizando uma vacina vetorizada por Adenovírus de Chipanzé (ChAdOx1 nCoV-19) que expressa a proteína spike SARS-CoV-2 em comparação com uma vacina meningocócica vacina conjugada (MenACWY) como controle. Possui o objetivo de determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade do candidato a vacina para a doença Coronavírus (COVID-19), a vacina ChAdOx1 nCoV-19 no Reino Unido em voluntários adultos saudáveis com idades entre 18-55 anos. O estudo foi dividido em 4 grupos, e ao final de maio de 2020 havia 1.077 participantes inscritos no estudo (FOLEGATTI et al, 2020; NCT04324606-ClinicalTrials.gov).

**Tabela 1** – Vacinas Ativas cadastradas no *ClinicalTrial.gov* para prevenção de COVID-19

<b>Código</b>	<b>Fase Clínica</b>	<b>Nome do Estudo</b>
<b>NCT04568811</b>	I	The Phase I <i>Clinical Trial</i> of Booster Vaccination of Adenovirus Type-5 Vectedored COVID-19 Vaccine
<b>NCT04336410</b>	I e II	Safety, Tolerability and Immunogenicity of INO-4800 for COVID-19 in Healthy Volunteers
<b>NCT04313127</b>	I	Phase I <i>Clinical Trial</i> of a COVID-19 Vaccine in 18-60 Healthy Adults (CTCOVID-19)
<b>NCT04429529</b>	I	Safety of TY027, a Treatment for COVID-19, in Humans
<b>NCT04450004</b>	I	Safety, Tolerability and Immunogenicity of a Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine in Adults Aged 18-55 Years
<b>NCT04341389</b>	II	A Phase II <i>Clinical Trial</i> to Evaluate the Recombinant Vaccine for COVID-19 (Adenovirus Vector) (CTII-nCoV)
<b>NCT04324606</b>	I e II	A Study of a Candidate COVID-19 Vaccine (COV001)
<b>NCT04352608</b>	I e II	Safety and Immunogenicity Study of Inactivated Vaccine for Prophylaxis of SARS CoV-2 Infection (COVID-19)
<b>NCT04530357</b>	I e II	Reactogenicity, Safety and Immunogenicity of QazCovid-in® COVID-19 Vaccine
<b>NCT04471519</b>	I e II	Whole-Virion Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (BBV152) for COVID-19 in Healthy Volunteers (BBV152)
<b>NCT04527081</b>	I e II	Study of COVID-19 DNA Vaccine (AG0302-COVID19)
<b>NCT04527575</b>	I e II	Study of the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of "EpiVacCorona" Vaccine for the Prevention of COVID-19 (EpiVacCorona)
<b>NCT04383574</b>	I e II	Safety and Immunogenicity Study of Inactivated Vaccine for Prevention of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)
<b>NCT04380532</b>	I e II	Tableted COVID-19 Therapeutic Vaccine (COVID-19)
<b>NCT04368988</b>	I e II	Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 rS Nanoparticle Vaccine With/Without Matrix-M Adjuvant
<b>NCT04463472</b>	I e II	Study of COVID-19 DNA Vaccine (AG0301-COVID19)
<b>NCT04328441</b>	III e IV	Reducing Health Care Workers Absenteeism in Covid-19 Pandemic Through BCG Vaccine (BCG-CORONA)
<b>NCT04417335</b>	III e IV	Reducing COVID-19 Related Hospital Admission in Elderly by BCG Vaccination
<b>NCT04387409</b>	III e IV	Study to Assess VPM1002 in Reducing Healthcare Professionals' Absenteeism in COVID-19 Pandemic



Estudo realizado em Jiangsu, China, do tipo intervencionista, de fase 1/2 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo da vacina inativada SARS-CoV-2 fabricada pela Sinovac Research & Development. Principal objetivo de prevenção contra o SARS-CoV-2, avaliando a segurança e imunogenicidade da vacina experimental em adultos saudáveis entre 18 a 59 anos de idade. O total de participantes do estudo é de 744 indivíduos, divididos em 144 na fase 1 e 600 na fase 2, os participantes receberão duas doses da vacina ou placebo no dia 14 ou 28. (NCT04352608-Clinicaltrials.gov).

A vacina inativada QazCovid-IN®-COVID-19 está sendo testada no Cazaquistão, sendo do tipo intervencionista, está sendo realizada em duas fases. Na fase 1 o estudo é randomizado, cego e controlado por placebo e na fase 2 o estudo é aberto e randomizado da vacina inativada em voluntários adultos saudáveis a partir de 18 anos. O objetivo da fase 1 é avaliar a segurança, aceitabilidade e imunogenicidade da vacina inativada quando administrada duas vezes nos voluntários saudáveis com idade entre 18 a 50 anos, enquanto que o objetivo da fase 2 é avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina inativada com uso único e duplo em voluntários saudáveis com 18 anos ou mais. O total de 244 participantes com base na prevenção à doença coronavírus. (NCT04530357-Clinicaltrials.gov).

A vacina BBV 152 está sendo testada de forma multicêntrica, duplo cego onde serão injetadas nos pacientes, por via intramuscular formulações da vacina BBV 152 ou placebo em indivíduos saudáveis, o qual visa apreciar a segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade dos três grupos de vacinas (NCT04471519- Clinicaltrials.gov).

A vacina AG0302-COVID19 está sendo avaliada de forma unicêntrica, o qual visa pesquisar a imunogenicidade e segurança de AG0302-COVID19 por meio de doses intramusculares, sendo conduzido de maneira randomizada, aberto e não controlado (NCT04527081- Clinicaltrials.gov).

A vacina EpiVacCorona, baseada em antígenos peptídicos quimicamente sintetizados de proteínas SARS-CoV-2, conjugados em proteína carreadora e adsorvidos em hidróxido de alumínio, está sendo avaliada em ensaio clínico fase I aberto, e fase II por estudo simples, cego, controlado por placebo, randomizado e de grupos paralelos (NCT04527575-Clinicaltrials.gov).

Vacina inativada SARS-CoV-2 (células Vero) avaliada em ensaio randomizado duplo-cego, controlado por placebo para verificar a segurança e a imunogenicidade da mesma em participantes saudáveis com idade menor de 60 anos (NCT04383574-Clinicaltrials.gov).

Após serem testadas nesse modelo, dependendo da evolução dos testes, essas vacinas podem ser conduzidas para uma fase de teste clínico II.

## Vacinas em fase clínica II

A vacina NCT04429529, comercialmente conhecida como remdesivir, é um análogo nucleotídico desenvolvida por Gilead Sciences como um tratamento para a doença do vírus Ebola. Esta vacina encontra-se em fase clínica II, a qual está sendo reaproveitada e sujeito a diversos ensaios clínicos para analisar a segurança e a efetividade em pacientes COVID-19 (NCT04429529- ClinicalTrial.gov). A vacina NCT04341389 que está em fase clínica II, sendo um ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo. A vacina codifica uma proteína spike (S) completa do SARS-COV-2, será avaliada a imunogenicidade e segurança do AD5-nCoV, para participar o paciente deverá ser maior de 18 anos (NCT04341389-ClinicalTrial.gov).

## Vacina em fase clínica III

O ensaio clínico randomizado NCT04387409 utiliza a vacina VPM1002 (rBCGΔureC :: hly), uma variante da vacina BCG. Esta vacina está sendo testada em 1200 profissionais da área da saúde, dos quais 600 recebem a vacina e 600 recebem um placebo. Esta vacina encontra-se em fase de teste 3 e tem como objetivo modular o sistema imune para reduzir o número de hospitalizações pela COVID, em trabalhadores da área da saúde. Há uma expectativa de finalização desses testes em maio de 2021 (NCT04387409- ClinicalTrial.gov).

## Vacina em fase clínica V

O ensaio clínico randomizado controlado NCT04417335 trata-se de um estudo que tem como objetivo imunizar idosos com a vacina BCG, a fim de reduzir o número de hospitalizações de idosos por infecção por SARS-Cov. Este ensaio encontra-se em fase clínica V, contando com a participação de 2014 indivíduos acima de 60 anos (NCT04417335-ClinicalTrial.gov).

## Vacina em fase clínica III e IV

A vacina NCT04328441 é uma vacina BCG-CORONA a qual está em fase clínica III e IV. Esta vacina se trata de um ensaio clínico randomizado controlado que tem como objetivo diminuir o número de infecções por COVID em trabalhadores da área da saúde atuantes em hospitais e em serviços de ambulância. Neste estudo tem-se avaliado a resposta protetora em 1500 participantes, nos quais tem sido testado a vacina Danish strain 1331 (750), e outro recebeu placebo (750) (Doesschate et al 2020; NCT04328441- ClinicalTrial.gov).

A fase I é o primeiro ensaio a ser executado em seres humanos e tem por objetivo comprovar a segurança da vacina. O ensaio clínico de fase II tem por finalidade determinar sua imunogenicidade. A fase

III do estudo clínico é a última fase da aquisição do registro sanitário e tem por finalidade comprovar a sua eficiência. Somente após a finalização do estudo de fase III e aquisição do registro sanitário é que a nova vacina será capaz de ser disponibilizada para a população. Algumas vacinas estão sendo desenvolvidas para a comunidade, mas que as mesmas necessitam passar por algumas fases de testes, como ensaios clínicos em seres humanos, para que possam ser empregadas na população geral. A Fase clínica V trata-se de ensaios clínicos executados depois da aprovação, registro e comercialização do produto farmacêutico. Estes estudos definem em especial a analisar os acontecimentos de resultados adversos inusitado.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante deste rápido cenário de aniquilação viral, no qual faltam medidas de eliminação eficazes pela saúde pública, a medida de isolamento social e contenção de aglomerados humanos, é a medida mais plausível adotada pelo mundo. Há pessoas ainda não rastreadas infectadas, infectando novas pessoas e disseminando o COVID-19.

Por ironia de todas as guerras bélicas, hoje vivemos uma guerra invisível contra a rápida disseminação do COVID-19. É fato que os países que investem pouco em pesquisa e ciência e os países pobres, levam desvantagem de sobrevivência e resistência frente ao invisível exército viral.

Para o nosso país, para os nossos estados há a necessidade do rastreamento do COVID-19, implementando por um forte programa de saúde pública e por uma equipe multiprofissional com uma alta expertise e em diferentes áreas da saúde como infectologia, imunologia, virologia, sequenciamento genético, diagnósticos, epidemiologia, estatística, bioinformática, vacinas e novos fármacos. Temos que conhecer o máximo do vírus e a doença para futuras intervenções, tudo ao mesmo tempo, com uma ciência interdisciplinar. Para isto urge a necessidade de fortes investimentos públicos a serem implementados de maneira setorizada no nosso vasto Brasil.

#### 5. FONTES DE FINANCIAMENTO

O Este trabalho foi desenvolvido sem financiamento.

#### 6. COLABORADORES

Layane Mariana Costa da Silva , Adeliane Castro da Costa, Aline de Oliveira Rezende, Carla Iré, Arthur de Carvalho e Silva, Álvaro Paulo Silva Souza, Alexsander Augusto da Silveira preparou o manuscrito. Layane Mariana Costa da Silva , Adeliane Castro da Costa e Alexsander Augusto da Silveira projetaram todos os tópicos. Adeliane Castro da Costa , Álvaro Paulo Silva Souza, Alexsander Augusto da Silveira e

Sandra de Oliveira revisaram criticamente o manuscrito. Todos os autores aprovaram o manuscrito final

#### 7. REFERÊNCIAS

- [1] Cavanagh D. Nidovirales: uma nova ordem compreendendo Coronaviridae e Arteriviridae. *Arco. Virol.* 1997; 142 (3): 629
- [2] G. Simmons , P. Zmora , S. Gierer , A. Heurich ,S. Pöhlmann. Ativação proteolítica de pico de proteína SARS-coronavírus: enzimas de corte na vanguarda da pesquisa antiviral . *Antiviral Res.* 100 , 605 - 614 ( 2013 ). DOI: 10.1016 / j.antiviral.2013.09.028 PMID: 24121034
- [3] Lam TTY, Shum MHH, Zhu HC, Tong YG, Ni XB, Liao YS, Wei W, Cheung WYM, Li WJ, Li LF, Leung GM, Holmes EC, Hu YL, Guan Y. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *BioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.13.945485>.
- [4] BELOV GA e VAN KUPPEVELD FJ. RNA viruses rewire cellular pathways to build replication organelles. *Curr. Opin. Virol.*, 2012;2: 740-747
- [5] MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). 2020. Guia de Vigilância Epidemiológica Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Disponível em: <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/07/GuiaDeVigiEpidemC19-v2.pdf>. Acesso em: 9/4/2020.
- [6] Li, W. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 310, 676–679 (2005).
- [7] Reusken, CB et al. Anticorpos séricos neutralizantes do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio em camelos dromedários: um estudo sorológico comparativo. *Lancet Infect. Dis.* 13 , 859-666 (2013). O primeiro de vários artigos a fornecer evidências sorológicas para a circulação de MERS-CoV entre camelos dromedários; esse achado levou à identificação de camelos dromedários como o principal reservatório do MERS-CoV.
- [8] Thijs ten Doesschate, Simone J. C. F. M. Moorlag, Thomas W. van der Vaart, Esther Taks, Priya Debisarun, Jaap ten Oever, Chantal P. Bleeker-Rovers, Patricia Buijning Verhagen, Arief Lalmohamed, Rob ter Heine, Reinout van Crevel, Janneke van de Wijgert, Axel B. Janssen, Marc J. Bonten, Cornelis H. van Werkhoven, Mihai G. Netea & on behalf of the BCG-CORONA study team#. Two Randomized Controlled Trials of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination to reduce absenteeism among health care workers and hospital admission by elderly persons during the COVID-19 pandemic: A structured summary of the study protocols for two randomised controlled trials. *Trials* (2020) 21:481
- [9] Ji W , Wang W , Zhao X , Zai J , Li X. A recombinação homóloga na glicoproteína de pico do coronavírus recém-identificado pode aumentar a transmissão de espécies cruzadas da cobra para o ser humano . *J Med Virol.* 2020 . <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>

- [10] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; 1282:1-23.
- [11] Lu H , Stratton CW , Tang YW . Surto de pneumonia de etiologia desconhecida na China Wuhan: o mistério e o milagre . *J Med Virol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
- [12] Zhu N et al . A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Mar 4];382:727-33. Available from: Available from: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- [13] E. Goldstein , S. Cobey , S. Takahashi , JC Miller , M. Lipsitch. Prevendo os tamanhos epidêmicos da gripe A / H1N1, A / H3N2 e B: um método estatístico . *PLOS Med.* 8 , e1001051 ( 2011 ). Doi: 10.1371 / journal.pmed.1001051 pmid: 21750666
- [14] Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus: o que você precisa saber e como prevenir o contágio. [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/coronavirus>. [ Links ]
- [15] Nakajima N, Hata S, Sato Y, Tobiume M, Katano H, Kaneko K, et al. The first autopsy case of pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection in a Japan: detection of a high copy number of the virus in type II alveolar epithelial cells by pathological and virological examination. *Jpn J Infect Dis.* 2009 Jan;63(1):67-71.
- [16] ZHOU, P. et.al. Um surto de pneumonia associado a um novo coronavírus de provável origem em morcego. *Mar 2020, 579 (7798): 270-273.* doi: 10.1038 / s41586-020-2012-7. Epub 2020 3 de fevereiro
- [17] Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, Bellamy D, Bibi S, Bittaye M, Clutterbuck EA, Dold C, Faust SN, Finn A, Flaxman AL, Hallis B, Heath P, Jenkin D, Lazarus R, Makinson R, Minassian AM, Pollock KM, Ramasamy M, Robinson H, Snape M, Tarrant R, Voysey M, Green C, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):467-478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4. Epub 2020 Jul 20. Erratum in: *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):466. PMID: 32702298; PMCID: PMC7445431.