

COVID-19: lições de uma pandemia

COVID-19: lessons from a pandemic

DOI:10.34119/bjhrv5n4-228

Recebimento dos originais: 14/04/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Wellington dos Santos Silva

Doutorado em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília (UnB)

Instituição: Faculdade Adventista da Bahia

Endereço: Caixa Postal 18, CEP: 44300-000, Cachoeira - BA

E-mail: wellington.silva@adventista.edu.br

Danielle Palma Silva Barreto

Enfermeira Especialista em Obstetrícia pela Faculdade Adventista da Bahia (FADBA)

Instituição: Programa de Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa (FIOCRUZ)

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal, CEP: 40296-710, Salvador -BA

E-mail: danielle_palma@hotmail.com

RESUMO

Desde o final de 2019, o mundo tem enfrentado um inimigo invisível que já dizimou até o momento mais de 6.000.0000 de vidas e muitos pesquisadores têm se dedicado a prevenir e tratar os sintomas causados pelo vírus SARS-COV-2. Nunca se produziu tanto conhecimento em tão pouco tempo sobre um agente infeccioso e suas repercussões clínicas. Embora muitas questões permaneçam sobre o futuro da pandemia, está claro que o SARS-CoV-2 não será totalmente erradicado. Isso significa continuar a se adaptar à vida com a COVID-19. Este artigo trata-se de uma revisão narrativa com o objetivo de apresentar os principais achados sobre a pandemia de COVID-19 e as lições que ela nos deixou.

Palavras-chave: SARS-COV-2, COVID-19, pandemia.

ABSTRACT

Since the end of 2019, the world has faced an invisible enemy that has claimed more than 6,000,0000 lives so far and many researchers have been dedicated to preventing and treating the symptoms caused by the SARS-COV-2 virus. Never has so much knowledge been produced in such a short time about an infectious agent and its clinical repercussions. While many questions remain about the future of the pandemic, SARS-CoV-2 will not be fully eradicated. That means continuing to adapt to life with COVID-19. This article is a narrative review with the objective of presenting the main findings about the COVID-19 pandemic and the lessons it left us.

Keywords: SARS-COV-2, COVID-19, pandemic.

1 INTRODUÇÃO

No dia 31 de dezembro de 2019, a Comissão de Saúde da província de Hubei, na China, anunciou pela primeira vez um conjunto de casos inexplicáveis de pneumonia (CHP, 2019). 27 pacientes foram relatados inicialmente, que foi posteriormente revisado para 41 em 11 de janeiro de 2020, com sete casos graves e uma morte (CHP, 2020). Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a infecção humana pelo novo Coronavírus como uma Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (IHR, 2020). No dia 15 de fevereiro de 2020, foi publicado um artigo divulgando pela primeira vez a transmissão pessoa a pessoa desse novo coronavírus em ambientes hospitalares e familiares (CHAN et al., 2020). O vírus foi provisoriamente nomeado pela OMS como o novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV). Enquanto isso, o número de casos aumentava e se espalhava pelo mundo até que no dia 11 de fevereiro de 2020, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus adotou o nome oficial "Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2" (SARS-CoV-2) e a doença passou a se chamar COVID-19 (NAMING, 2020). No dia 11 de março de 2020, a OMS anunciou a pandemia de COVID-19 (WHO, 2020).

2 CONHECENDO O INIMIGO

O termo coronavírus designa os vírus cuja forma lembra uma coroa devido a sua superfície preenchida com glicoproteínas de pico que entram em contato com os receptores da célula hospedeira (Figura 1). O material genético do SARS-CoV-2 é formado por uma fita simples de RNA com cerca de 30.000 nucleotídeos que codificam aproximadamente 29 proteínas diferentes. As mais importantes são a glicoproteína de pico, conhecida como proteína S (do inglês Spike), e a proteína N, do nucleocapsídeo viral. A glicoproteína de pico permite a entrada do vírus na célula hospedeira pela ligação ao receptor celular e à fusão da membrana. A proteína do nucleocapsídeo, por sua vez, regula o processo de replicação viral (UZUNIAN, 2020).

Figura 1. Representação dos Coronavírus. Imagem de Gerd Altmann por Pixabay.



3 ORIGEM DO SARS-COV-2

Para identificar a fonte ou origem de um vírus, é útil observar a sua composição genética e ver se ele se assemelha a outros vírus conhecidos. Embora vírus do tipo SARS tenham sido amplamente identificados em morcegos na China (LI et al., 2005), vírus idênticos ao SARS-CoV ainda não tinham sido documentados. O sequenciamento do RNA metagenômico de uma amostra de lavado broncoalveolar de um paciente que trabalhava no mercado de frutos do mar em Wuhan e que foi internado no Hospital Central de Wuhan com uma síndrome respiratória grave no dia 26 de dezembro de 2019, estava mais intimamente relacionado aos coronavírus de morcego e mostrou 100% de semelhança de aminoácidos em uma região conhecida como SL-CoVZC45 de morcego nas proteínas nsp7 e E. Assim, esses dados sugeriram que os morcegos seriam um possível hospedeiro para o reservatório viral do SARS-CoV-2 (WU et al., 2020). Publicações mais recentes reforçaram esta hipótese (SÁNCHEZ et al., 2021); (HUL et al., 2021); (TEMMAM et al., 2022). Entretanto, estas evidências não foram suficientes para afirmar que o SARS-Cov-2 surgiu do morcego, pois outros estudos mostraram que o pangolim, mamífero que vive em áreas tropicais da Ásia e da África, também pode ser considerado um possível hospedeiro de coronavírus relacionados ao SARS-COV-2 (LAM et al., 2020); (XIAO et al., 2020); (NGA et al., 2022) e é possível que haja vários cenários para a sua origem (BANERJEE et al., 2021). Outra hipótese, bastante difundida, é a de que o vírus teria vazado de um laboratório em Wuhan, onde são realizadas pesquisas com coronavírus, através de funcionários que se infectaram acidentalmente, ou deliberadamente, e transmitiram para outras pessoas no mercado de frutos do mar, onde surgiram os primeiros casos de COVID-19. Esta ideia foi tão politizada, que acabou se transformando em acusações feitas por chefes de estado.

Muita coisa poderia ser escrita sobre este assunto, mas pelo menos duas lições podemos aprender com estes fatos. A primeira é que a pandemia de COVID-19 destaca a capacidade contínua do transbordamento viral de animais que podem causar doenças graves em humanos, e a segunda lição é a de que, se a hipótese de um possível vazamento de laboratório estiver correta, faz-se necessário a criação de regras de biossegurança mais rígidas para a manipulação de vírus e de qualquer microrganismo em laboratório.

3 NOMEANDO AS VARIANTES

O SARS-CoV-2 adquire mutações à medida que se replica nas células, mas a maioria das mutações não melhora a capacidade do vírus sobreviver e se reproduzir e, portanto, essas variantes são perdidas com o tempo e substituídas por outras mais aptas. Os sistemas de nomenclatura estabelecidos para nomear e rastrear linhagens genéticas do SARS-CoV-2 por GISAID (<https://www.gisaid.org/>), Nextstrain (<https://nextstrain.org/>) e Pango (<https://cov-lineages.org/resources/pangolin.html>) são utilizados por cientistas e em pesquisas científicas, mas a OMS adotou as letras gregas a fim de evitar a discriminação com nomes de lugares e facilitar a comunicação. As variantes podem ser classificadas como sendo de interesse ou de preocupação (WHO, 2020). As variantes de interesse são aquelas que apresentam mudanças genéticas no vírus original e causam transmissão comunitária com muitos casos ou agrupamentos. Já as variantes de preocupação são aquelas que podem contribuir com o aumento da transmissão e possuem uma alteração considerada prejudicial para o controle epidemiológico. Elas podem ainda apresentar uma mudança do quadro clínico viral ou até mesmo demonstrar resistência às medidas sanitárias de controle, como terapias e vacinas. O Quadro 1 apresenta as primeiras variantes de preocupação que circularam desde o início da pandemia.

Quadro 1. Variantes de preocupação que circularam anteriormente

Rótulo OMS	Linhagem Pango*	Clado GISAID	Clado Nextstrain	Primeiras amostras documentadas	Data de designação
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I/S:501Y.V1	Reino Unido, Set 2020	Dez 2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H/S:501Y.V2	África do Sul, Mai 2020	Dez 2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J/S:501Y.V3	Brasil, Nov. 2020	Jan 2021
Delta	B.1.617.2	G/452R.V3	21A/S:478K	Índia, Out 2020	Mai 2021

*Inclui todas as linhagens.

Fonte: OMS.

No Brasil, além da variante Alfa, que predominou no primeiro ano da pandemia, tivemos a variante Gama, que chegou a mais de 95% dos casos em maio de 2021. Em seguida, foi a vez da variante Delta, que chegou a representar mais de 99% dos casos em novembro de 2021 e, mais recentemente, a variante Omicron, que é a variante de preocupação atual (Quadro 2), com participação entre os casos variando de 42,7%, em dezembro de 2021, para 96,4%, em janeiro de 2022 (FIOCRUZ, 2022).

Quadro 2. Variantes de preocupação (VOC) e monitoradas (VUM) circulando atualmente

Rótulo OMS	Linhagem Pango*	Clado GISAID	Clado Nextstrain	Alterações de aminoácidos adicionais monitoradas ^o	Primeiras amostras documentadas	Data de designação
Omicron*	B.1.1.529	GR/484A	21K, 21L, 21M, 22A, 22B, 22C	+S:R346K +S:L452X +S:F486V	Vários países, Nov 2021	VUM: 24 de novembro de 2021 VOC: 26 de novembro de 2021

*Inclui BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 e linhagens descendentes. Também inclui formas recombinantes circulantes BA.1/BA.2, como XE. A OMS enfatiza que essas linhagens descendentes devem ser monitoradas como linhagens distintas pelas autoridades de saúde pública e avaliações comparativas de suas características devem ser realizadas.

^oEncontrado apenas em um subconjunto de sequências.

Fonte: OMS.

4 UMA DOENÇA SISTÊMICA

A porta de entrada para o SARS-CoV-2 nas células hospedeiras se dá através da ligação da proteína Spike do vírus com o receptor da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2) na superfície das células (ASHRAF et al., 2021). Além dos pulmões, os receptores da ACE2 estão presente na maioria dos outros tecidos, incluindo mucosas nasal e oral, vasculatura, rim, coração, trato gastrointestinal, pâncreas e cérebro (GEMBARDT et al., 2005). A ACE2 é fundamental para a regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que é um importante regulador da pressão arterial, bem como da homeostase de fluidos e eletrólitos. Além de fazer parte do sistema circulatório, o SRAA regula várias funções em nível local de maneira órgão-específico (PAUL; MEHR; KREUTZ, 2006). Tanto a ACE2 quanto a COVID-19 estão associadas à suscetibilidade geral à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) cuja taxa de mortalidade é em torno de 30% atingindo principalmente idosos e pacientes com hipertensão, doença respiratória crônica e doença cardiovascular (SWEENEY; MCAULEY, 2016; YANG et al., 2020a). A apresentação clínica da COVID-19 é predominantemente

respiratória, sendo a tosse e a dispneia as características mais proeminentes. Outros sintomas clínicos prevalentes em pacientes com COVID-19 incluem febre e fadiga (YANG et al., 2020b). A doença também pode se manifestar na forma de sintomas gastrointestinais (GI) como diarreia, vômito, náusea, dor abdominal entre outros. 9% dos pacientes com COVID-19 apresentam problemas GI podendo chegar a 26% em algumas populações (DO NASCIMENTO et al., 2020; ZHOU et al., 2020). Pistas apontam para infecção direta do vírus e replicação em células da mucosa do trato GI e sugerem um risco de transmissão oral-fecal, adicional ou alternativa à via respiratória principal (DEIDDA et al., 2020). Evidências sugerem a existência de uma coordenação imunológica entre o sistema GI e os pulmões, ao longo da infecção (AHLAWAT; ASHA; SHARMA, 2020). Os mecanismos causais das manifestações sistêmicas associadas à COVID-19 são atribuídos à tempestade de citocinas que acompanham as manifestações descritas acima (THOMSON et al., 2020). Várias complicações cardíacas tais como lesão do miocárdio, arritmia, insuficiência cardíaca e choque (LIU; LIU; WANG, 2021), disfunções do fígado e do pâncreas (MARASCO et al., 2021), pele (SANCHEZ-FLORES; HUYNH; HUANG, 2021) e manifestações oculares (CHEN et al., 2020; YENER, 2021) também foram descritas. A infecção também está associada ao envolvimento neurológico em todos os estágios, inclusive após a doença (síndrome pós-COVID-19) envolvendo uma infinidade de sinais e sintomas ao longo de seu curso, independentemente da gravidade da doença (HINGORANI; BHADOLA; CERVANTES-ARSLANIAN, 2022). Entre os sintomas mais discutidos estão anosmia (perda do olfato) e ageusia (perda do paladar). Embora a prevalência varie, anosmia e ageusia foram relatados em até 53% e 44%, respectivamente, dos pacientes (TONG et al., 2020). No início da pandemia, um estudo mostrou que o SARS-CoV-2 ataca células do nariz que fornecem nutrientes e suporte aos neurônios olfativos (BRANN et al., 2020). Recentemente descobriu-se que as pessoas infectadas com a variante Alpha, a primeira variante preocupante a surgir, tinham 50% de chances de ter esses sintomas. Essa probabilidade caiu para 44% para a variante Delta e, posteriormente, para 17% para a variante mais recente, Omicron (COELHO et al., 2022). Entretanto, mais de um ano após o início da pandemia, 46% dos que tiveram COVID-19 ainda apresentavam problemas de olfato e 7% dos infectados ainda apresentavam perda total do olfato (BOSCOLO-RIZZO et al., 2021). Até o momento, aproximadamente 200 sintomas (PAGEL; YATES, 2021) em 10 sistemas orgânicos (DAVIS et al., 2021) afetados pela COVID-19 já foram identificados.

5 QUÃO LONGA É A COVID-19?

A maioria das pessoas que desenvolve COVID-19 se recupera totalmente, mas as evidências atuais sugerem que aproximadamente 10% a 20% das pessoas experimentam uma variedade de efeitos a médio e longo prazo após se recuperarem de sua doença inicial. A OMS denominou esses efeitos coletivamente como síndrome pós-COVID-19 ou “COVID longa”. Uma revisão dos registros médicos de quase 2 milhões de pessoas sugeriu que pelo menos uma em cada cinco diagnosticadas com COVID-19 desenvolveram condições características da COVID longa (BULL-OTTERSON et al., 2022). Um estudo longitudinal, desenvolvido por pesquisadores da Fiocruz de Minas Gerais, avaliou os efeitos da doença ao longo do tempo. A pesquisa acompanhou, por 14 meses, 646 pacientes que tiveram a infecção e verificou que, desse total, 324, ou seja, 50,2%, tiveram sintomas pós-infecção. 23 sintomas foram contabilizados após o término da infecção aguda. Fadiga, que se caracteriza por cansaço extremo e dificuldade em realizar atividades rotineiras, foi a principal queixa entre os pacientes, relatada por 115 pessoas (35,6%). Também entre as sequelas mais mencionadas estão tosse persistente (110; 34,0%), dificuldade para respirar (86; 26,5%), perda do olfato ou paladar (65; 20,1%) e dores de cabeça frequentes (56; 17,3%). Além disso, também chamam a atenção os transtornos mentais, como insônia (26; 8%), ansiedade (23; 7,1%) e tontura (18; 5,6%). Entre os relatos estão ainda sequelas mais graves, como a trombose, diagnosticada em 20 pacientes, ou seja, 6,2% da população monitorada (DE MIRANDA et al., 2022). Ainda não se sabe a causa da COVID longa, mas algumas pistas começam a surgir. Uma delas é a de que microcoágulos remanescentes do ataque viral ou alimentados por suas consequências, podem estar obstruindo a circulação do corpo, com efeitos desastrosos do cérebro para as articulações (BUONSENSO et al., 2021). A outra pista é de que o SARS-COV-2 continua prejudicando as pessoas por persistir no corpo, mesmo após a infecção aguda passar (CHERTOW et al., 2021; TEJERINA et al., 2022). A terceira pista está relacionada ao sistema imunológico acelerado e desestabilizado pelo ataque do SARS-COV-2 meses após a infecção (PHETSOUPHANH et al., 2022). A maioria dos estudos realizados até o momento sobre a COVID-19 focaram-se na infecção aguda deixando de lado a infecção crônica. Enquanto isso, as pessoas se perguntam por quanto tempo terão que conviver com os sintomas da síndrome pós-COVID-19.

6 MEDIDAS DE INTERVENÇÃO NÃO FARMACOLÓGICAS

No início da pandemia, antes que as vacinas entrassem em cena, várias intervenções não farmacológicas (INFs) tais como distanciamento social, uso de máscaras, fechamento de escolas, proibição de viagens, fechamento de serviços não essenciais etc. foram usadas pelas

autoridades na tentativa de diminuir a transmissão do vírus e desafogar os serviços de saúde. Um estudo de modelagem feito com base em dados combinados de 11 países da Europa, no início da pandemia até 4 de maio de 2020, evitaram mais de 3 milhões de mortes devido às INFs (FLAXMAN et al., 2020a). Razões de taxas de incidência de COVID-19 calculadas antes e após a implementação de intervenções de distanciamento físico em 149 países durante o período de 1 de janeiro a 30 de maio de 2020 foram associadas a reduções na incidência da COVID-19 globalmente (ISLAM et al., 2020). Alvo de muita polêmica, as máscaras faciais tornaram-se onipresentes em quase todo planeta. Um estudo envolvendo mais de 342 mil adultos de 600 aldeias em Bangladesh mostrou que, mesmo em ambientes ao ar livre, o uso de máscaras faciais reduziu em 9,3% o risco de contrair COVID-19, aumentando para 34,0% entre idosos com mais de 60 anos (ABALUCK et al., 2021). Estudos mais recentes têm confirmado a eficácia das máscaras faciais (MORAIS et al., 2021). Outro estudo de modelagem, utilizou quatro técnicas computacionais que combinou ferramentas estatísticas, de inferência e de inteligência artificial, comparou 42.151 medidas de INFs adotadas por 226 países, permitiu estabelecer uma classificação das principais medidas que tiveram impacto significativo no número efetivo de reprodução (R_t) da COVID-19 (HAUG et al., 2020). Medidas de distanciamento social e restrições de viagem são os primeiros classificados em todos os métodos, enquanto as medidas ambientais (por exemplo, limpeza e desinfecção de superfícies compartilhadas) são classificadas como menos eficazes. Os INFs mais eficazes incluem toques de recolher, bloqueios, fechamento e restrição de locais onde as pessoas se reúnem em menor ou maior número por um longo período. Isso inclui cancelamentos de pequenas reuniões (fechamento de lojas, restaurantes, reuniões de 50 pessoas ou menos, trabalho obrigatório em casa e assim por diante) e fechamento de instituições de ensino. Estudos anteriores, com base num número menor de países, atribuiu ao fechamento de escolas como tendo pouco efeito na disseminação do COVID-19 (BANHOLZER et al., 2020; FLAXMAN et al., 2020b). Já outros estudos, demonstraram que o fechamento de escolas pode reduzir o número de casos em cerca de 60% (AUGER et al., 2020). A combinação de poucas medidas menos drásticas surte um efeito mais positivo na redução da COVID-19 do que medidas mais drásticas e prejudiciais para a economia.

7 VACINAS QUE SALVAM

Atualmente existem várias plataformas tecnológicas para o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19. A CoronaVac, produzida pela biofarmacêutica chinesa Sinovac em parceria com o Instituto Butantan, utiliza o vírus SARS-Cov-2 inativado. A vacina BNT162b2

da Pfizer BioNTech contém o RNA do vírus com a informação para a célula produzir a proteína S. Também existem vacinas que utilizam vetor viral como a ChAdOx1 nCov-19, produzida pela Oxford/AstraZeneca em parceria com a Fiocruz e a Ad26.COVS.2, produzida pela Farmacêutica Janssen da Johnson & Johnson. Ambas as vacinas codificam a proteína S do vírus SARS-CoV-2. A ChAdOx1 nCov-19 usa um vetor de adenovírus não replicante de chimpanzé, enquanto Ad26.COVS.2 depende de um vetor de adenovírus recombinante baseado em humanos. No entanto, a vacina da Janssen é vantajosa em relação à outra candidata, pois é administrada em apenas uma dose, o que reduz os custos de fabricação (GARCÍA-MONTERO et al., 2021). O Quadro 3 apresenta as vacinas autorizadas pela Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil e o esquema primário de vacinação para maiores de 18 anos, com exceção de gestantes e puérperas.

Quadro 3. Vacinas autorizadas pela Anvisa

Vacina	Laboratório	Tecnologia	Nº de doses*	Intervalo Entre as doses*
CoronaVac	Sinovac/ Instituto Butantan	Vírus inativado	2 doses de 0,5 ml	4 Semanas
ChAdOx1 nCov-19	AstraZeneca/ Fiocruz	Vetor viral	2 doses de 0,5 ml	8 Semanas
BNT162b2	Pfizer e BioNTech	RNA mensageiro	2 doses de 0,5 ml	8 Semanas
Janssen/Ad26.COVS.2	Johnson & Johnson	Vetor viral	Dose única de 0,5 ml	Não se aplica

*Esquema primário de vacinação para indivíduos a partir de 18 anos de idade, não gestantes ou puérperas.

Fonte: MS.

Vários estudos já foram realizados sobre a eficácia e efetividade das vacinas contra a COVID-19. A eficácia avalia o desempenho das vacinas em ensaios clínicos controlados, enquanto a efetividade avalia o desempenho das vacinas na população. A CoronaVac teve eficácia primária contra casos de COVID-19 sintomático de 50,7 (IC 95% 36,0-62,0). A eficácia secundária contra casos que requerem assistência (escore ≥ 3) e casos moderados e graves (escore ≥ 4) foi de 83,7% (IC 95% 58,0-93,7) e 100% (IC 95% 56,4-100,0) respectivamente (FADLYANA et al., 2021; PALACIOS et al., 2021). A eficácia da vacina da Pfizer e BioNTech contra casos de COVID-19 sintomático variou de 91,3% (IC 95% 89,0-93,2) a 95,0% (IC 95% 90,3-97,6) e contra casos de COVID-19 grave variou de 75,0% (IC 95% 52,6-99,5) a 95,7 (IC 95% 73,9-99,9) (POLACK et al., 2020; THOMAS et al., 2021). A eficácia da vacina ChAdOx1 nCov-19 contra casos de COVID-19 sintomático variou de 66,7% (IC 95%

57,4-74,0) a 74,0% (IC 95% 65,3-80,5) e 100,0% contra casos de hospitalizações, 21 dias após a segunda dose (VOYSEY et al., 2021b)(FALSEY et al., 2021; VOYSEY et al., 2021a). A eficácia da vacina Janssen/Ad26.COVS.2 variou de acordo com a região geográfica. Na América do Sul, a eficácia contra casos de COVID-19 sintomático variou de 61,0% (IC 95% 46,9-71,8) a 64,7% (IC 95% 54,1-73,0) e 76,7% (IC 95% 54,6-89,1) a 85,4% (IC 95% 54,2-96,9) contra os casos de COVID-19 grave (BIOTECH, 2021; CHMP, 2021). Uma revisão com meta análise, incluindo 51 estudos atualizados de 14 países, revelou uma efetividade para as vacinas da Pfizer e BioNTech, CoronaVac e ChAdOx1 nCov-19, respectivamente, de 91,2% (IC 95% 87,9-94,5), 65,7% (IC 95% 63,0-68,5) e 88,6% (IC 95% 81,6-92,4) contra infecções por COVID-19 (ZHENG et al., 2022). A tabela abaixo apresenta um resumo da eficácia e efetividade das vacinas administradas no Brasil.

Tabela 1. Eficácia e efetividade das vacinas

Vacina	Eficácia*		Efetividade*
	COVID-19 Sintomático	COVID-19 Grave	
CoronaVac	50,7 a 62,0%	100,0%	65,7%
ChAdOx1 nCov-19	66,7 a 74,0%	100,0%	88,6%
BNT162b2	91,3 a 95,0%	75,0 a 95,7 %	91,2%
Janssen/Ad26.COVS.2	61,0 a 64,7%	76,7%	-

*Ver citações das referências no texto acima.

Os benefícios da vacinação superam os riscos, apesar dos raros efeitos adversos graves (FIOLET et al., 2022). Para finalizar esta seção, um grupo de pesquisadores da London Imperial College estimou que, durante o período de 8 de dezembro de 2020, data em que foi aplicada a primeira vacina contra a COVID-19, e 8 de dezembro de 2021, as vacinações evitaram entre 14,4 e 19,8 milhões de mortes pela doença em 185 países e territórios (WATSON et al., 2022). Além disso, nos países de baixa renda assistidos pelo Programa de Acesso Global às Vacinas Contra a COVID-19 (COVAX) e OMS, 41% do excesso de mortalidade (7,4 milhões de 17,9 milhões de mortes) foi evitado. A vacinação contra a COVID-19 alterou substancialmente o curso da pandemia, salvando dezenas de milhões de vidas em todo o mundo. No entanto, o acesso inadequado a vacinas em países de baixa renda limitou o impacto nesses países, reforçando a necessidade de equidade e cobertura global de vacinas.

8 REMÉDIOS E IDEOLOGIAS

Inicialmente, os tratamentos mais discutidos para a COVID-19 foram a Cloroquina e seus derivados, Hidroxicloroquina e Difosfato de Cloroquina, utilizadas tradicionalmente no tratamento da artrite reumatoide, lúpus sistêmicos e malária. No entanto, sua utilização pode causar graves efeitos colaterais cardíacos, hepáticos e oculares (UZUNIAN, 2020). Após a realização de dezenas de ensaios clínicos randomizados envolvendo milhares de pacientes, as evidências apontam para a sua ineficácia no tratamento da COVID-19 (BANSAL et al., 2021; DROŽDŽAL et al., 2021). A Azitromicina é um remédio de ação bacteriostática e efeito imunomodulador, anti-inflamatório e antiviral (ZAROGOULIDIS et al., 2012), e por isso acreditava-se que seu uso poderia ajudar nos casos moderados a graves de COVID-19, mas uma meta-análise de todos os tipos de estudos clínicos (incluindo 17 artigos) não encontraram melhora clínica em pacientes com a doença (MANGKULIGUNA et al., 2021). Além destes, o Lopinavir/Ritonavir também não mostrou efeitos clínicos positivos (ALHUMAID et al., 2020). Outro medicamento que ocupou os holofotes foi a Ivermectina, um antiparasitário de amplo espectro que demonstrou ser eficaz contra o SARSCoV-2 in vitro. Atualmente existem 31 estudos em andamento para avaliar a eficácia da Ivermectina, mas a OMS não recomenda o seu uso, exceto no contexto de um ensaio clínico. Recentemente uma revisão sistemática concluiu que não há evidências para apoiar o seu uso no tratamento da COVID-19 ou na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 (POPP et al., 2022). Outros medicamentos utilizados para outras Indicações como a Colchicina, Vitamina D, Metformina e Fluvoxamina, estão sendo investigados para tratamento e prevenção da COVID-19 (GARCÍA-LLEDÓ et al., 2022). Destes, a Fluvoxamina é o que tem apresentado fortes evidências para uso no tratamento da doença (REIS et al., 2022; WEN et al., 2022). Felizmente, além das vacinas, já existem medicamentos mais eficazes.

9 TRATAMENTOS MAIS EFICAZES

Várias alternativas de tratamento estão disponíveis para pacientes com COVID-19 não grave e para aqueles com COVID-19 grave ou crítico. As escolhas dependerão da disponibilidade dos medicamentos, vias de administração, duração do tratamento e tempo desde o início dos sintomas até o início do tratamento. Nos casos de COVID-19 não grave, mas com alto risco de hospitalização, são recomendados os seguintes medicamentos: Paxlovid (Nirmatrelvir-Ritonavir), Molnupiravir, Remdesivir e anticorpos monoclonais. O Paxlovid representa uma opção melhor porque tem maior eficácia na prevenção de hospitalização, têm menos efeitos colaterais do que o Molnupiravir e são mais fáceis de administrar do que o

remdesivir e os anticorpos monoclonais (intravenosos) (SARAVOLATZ; DEPCINSKI; SHARMA, 2022; WEN et al., 2022). O Paxlovid é uma combinação de um inibidor da protease do SARS-CoV-2 (Nirmatrelvir) e um inibidor da enzima citocromo P450 (CYP) 3A4 (Ritonavir) que bloqueia o metabolismo do Nirmatrelvir. O próprio ritonavir é inativo contra o SARS-CoV-2. Nos casos de COVID-19 grave ou crítico, dependendo da disponibilidade bem como dos fatores clínicos e do contexto, deve ser administrado, junto com Corticosteroides (Dexametasona), Baricitinib ou Bloqueadores da IL-6 (Tocilizumabe ou Sarilumabe). Baricitinib é um imunomodulador que reduz a ação de enzimas que promovem a inflamação e o surgimento de lesões nas articulações nos casos de artrite reumatoide moderada a grave (KRAMER et al., 2022; MARCONI et al., 2021). E assim, vemos a medicina cooptando medicamentos que foram planejados para tratar outras doenças ajudando a salvar vidas da COVID-19.

10 GRAVIDEZ E COVID-19

Um estudo de coorte retrospectivo envolvendo 869.079 mulheres grávidas quais 18.715 (2,2%) tiveram COVID-19, descobriu que mulheres com COVID-19 dando à luz tiveram maiores taxas de mortalidade, intubação, internação em UTI e parto prematuro do que mulheres sem COVID-19 (CHINN et al., 2021). No Brasil, um estudo descritivo e exploratório analisou os dados do Boletim Epidemiológico Especial COE-COVID-19 nº17 e mostrou que as gestantes têm como perfil dominante: faixa etária de 20 a 39 anos, residentes na região Sudeste, no terceiro trimestre da gravidez, apresentando como principais comorbidades cardiopatias, asma, diabetes, hipertensão e obesidade (NOGUEIRA et al., 2020). A hesitação vacinal durante a gravidez era compreensível quando as vacinas contra a COVID-19 foram autorizadas pela primeira vez, porque as grávidas foram excluídas dos testes iniciais da vacina. 2 estudos retrospectivos observacionais de base populacional avaliando os resultados em mais de 250.000 gestações de 3 países juntos forneceram evidências mais fortes sobre a segurança das vacinas contra a COVID-19 na gravidez (FELL et al., 2022; MAGNUS et al., 2022). Além disso, a eficácia da vacinação primária de 2 doses da vacina de RNA mensageiro para gestantes, diminuiu o risco de hospitalização por COVID-19 entre bebês com menos de 6 meses (HALASA et al., 2022).

11 CRIANÇAS E COVID-19

Durante a pandemia, uma preocupação constante dos pais era se deveriam vacinar os filhos menores ou não. Uma pesquisa feita nos Estados Unidos mostrou que menos da metade

dos pais estariam dispostos a vacinar seus filhos (ZIMMERMANN et al., 2022). Avaliar o equilíbrio entre o risco e o benefício da vacinação nesta faixa etária não é tão simples. Isto se deve ao fato do risco relativamente baixo representado pela COVID-19 aguda em crianças e a incerteza sobre os danos relativos da vacinação. Mas existem razões que justificam a vacinação em crianças menores de doze anos. A primeira é a proteção contra a “Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica Temporalmente Associada ao SARS-CoV-2 (PIMS-TS)”, também conhecida como “Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças”, uma doença imunomediada que ocorre em uma pequena proporção de crianças 2 a 6 semanas após serem infectadas com SARS-CoV-2. A segunda é a proteção contra a síndrome pós-COVID-19. Além disso, reduz a transmissão comunitária, evita o fechamento de escolas e outras medidas de bloqueio (ZIMMERMANN et al., 2022).

12 NÚMERO DE MORTES OFICIAL VERSUS REAL

Estima-se que o número real de mortes devido a COVID-19 foi muito maior do que o número oficial. Embora as mortes relatadas entre 1º de janeiro de 2020 e 31 de dezembro de 2021 tenham totalizado 5,94 milhões em todo o mundo, estima-se que 18,2 milhões (IC 95% 17,1-19,6) de pessoas morreram em todo o mundo por causa da COVID-19 (WANG et al., 2022). Este número é baseado no excesso de mortalidade calculado para o mesmo período. Mais recentemente este número foi corrigido para 14,9 milhões (IC 95% 13,3-16,6), cerca de 2,5 vezes o número oficial. Numa lista de 194 países, o Brasil ocupa o quinto lugar com maior taxa de excesso de mortalidade (KNUTSON et al., 2022).

13 CONCLUSÃO

A pandemia de COVID-19 provocou um desastre global ceifando milhões de vidas, sequelando outras milhões e destruindo economias inteiras. Apesar do seu imenso prejuízo, a pandemia propiciou a união de esforços de agências de saúde tanto governamentais quanto não governamentais que resultou no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e vacinas em tempo recorde na história da medicina. Embora muitas questões permaneçam sobre o futuro da pandemia, está claro que o SARS-CoV-2 não será totalmente erradicado. Isso significa continuar a se adaptar à vida com a COVID-19 e reconhecer que, durante a próxima fase da pandemia, haverá momentos em que a transmissão comunitária será baixa e as precauções podem ser “diminuídas” e momentos em que o aumento da transmissão exigirá mais esforços de mitigação. Se conseguirmos tomar decisões baseadas no conhecimento científico pautado pelos valores da transparência, do respeito e da solidariedade, estaremos no caminho certo.

REFERÊNCIAS

- ABALUCK, J. et al. The Impact of Community Masking on COVID-19: A Cluster-Randomized Trial in Bangladesh. 2021.
- AHLAWAT, S.; ASHA; SHARMA, K. K. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Research*, v. 286, 1 set. 2020.
- ALHUMAID, S. et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir for Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tropical medicine and infectious disease*, v. 5, n. 4, 1 abr. 2020.
- ASHRAF, U. M. et al. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiological genomics*, v. 53, n. 2, p. 51–60, 2021.
- AUGER, K. A. et al. Association Between Statewide School Closure and COVID-19 Incidence and Mortality in the US. *JAMA*, v. 324, n. 9, p. 859–870, 1 set. 2020.
- BANERJEE, A. et al. Unraveling the Zoonotic Origin and Transmission of SARS-CoV-2. *Trends in Ecology & Evolution*, v. 36, n. 3, p. 180–184, 1 mar. 2021.
- BANHOLZER, N. et al. Impact of non-pharmaceutical interventions on documented cases of COVID-19. *medRxiv*, p. 2020.04.16.20062141, 28 abr. 2020.
- BANSAL, P. et al. Hydroxychloroquine: a comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019. *Annals of medicine*, v. 53, n. 1, p. 117–134, 1 jan. 2021.
- BIOTECH, J. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee February 26, 2021 Meeting Briefing Document- FDA. 2021.
- BOSCOLO-RIZZO, P. et al. High prevalence of long-term olfactory, gustatory, and chemesthesis dysfunction in post-COVID-19 patients: a matched case-control study with one-year follow-up using a comprehensive psychophysical evaluation. *Rhinology*, v. 59, n. 6, p. 517–527, 2021.
- BRANN, D. H. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science advances*, v. 6, n. 31, 1 jul. 2020.
- BULL-OTTERSON, L. et al. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 Years — United States, March 2020–November 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 71, n. 21, p. 713–717, 27 maio 2022.
- BUONSENSO, D. et al. Case Report International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium (ISARIC) Global Support Centre, Centre for Tropical Medicine and Global Evidence of lung perfusion defects and ongoing inflammation in an adolescent with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. www.thelancet.com/child-adolescent, v. 5, 2021.
- CHAN, J. F. W. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 514–523, 15 fev. 2020.

CHEN, L. et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta ophthalmologica*, v. 98, n. 8, p. e951–e959, 1 dez. 2020.

CHERTOW, D. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain. [s.d.].

CHINN, J. et al. Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic. *JAMA network open*, v. 4, n. 8, 11 ago. 2021.

CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. 2021.

CHP closely monitors cluster of pneumonia cases on Mainland. Disponível em: <<https://www.info.gov.hk/gia/general/201912/31/P2019123100667.htm>>. Acesso em: 31 maio. 2022.

CHP provides further information on cluster of pneumonia cases in Wuhan. Disponível em: <<https://www.info.gov.hk/gia/general/202001/12/P2020011200710.htm>>. Acesso em: 31 maio. 2022.

COELHO, D. H. et al. Decreasing Incidence of Chemosensory Changes by COVID-19 Variant. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2022.

DAVIS, H. E. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, v. 38, 1 ago. 2021.

DE MIRANDA, D. A. P. et al. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 6 maio 2022.

DEIDDA, S. et al. Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1821653>, v. 15, n. 1, p. 41–50, 2020.

DO NASCIMENTO, I. J. B. et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, v. 9, n. 4, 1 abr. 2020.

DROŽDŽAL, S. et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, v. 59, 1 dez. 2021.

Estudos detalham a eficiência das máscaras: *Revista Pesquisa Fapesp*. Disponível em: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/estudos-detalham-a-eficiencia-das-mascaras/>>. Acesso em: 29 jun. 2022.

FADLYANA, E. et al. A phase III, observer-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and immunogenicity of SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18–59 years: An interim analysis in Indonesia. *Vaccine*, v. 39, n. 44, p. 6520–6528, 22 out. 2021.

- FALSEY, A. R. et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 25, p. 2348–2360, 16 dez. 2021.
- FELL, D. B. et al. Association of COVID-19 Vaccination in Pregnancy With Adverse Peripartum Outcomes. *JAMA*, v. 327, n. 15, p. 1478–1487, 19 abr. 2022.
- FIOCRUZ. BOLETIM ESPECIAL: Balanço de dois anos da pandemia Covid-19. Observatório Covid-19, p. 1–29, 2022.
- FIOLET, T. et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 28, n. 2, p. 202, 1 fev. 2022.
- FLAXMAN, S. et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* 2020 584:7820, v. 584, n. 7820, p. 257–261, 8 jun. 2020a.
- FLAXMAN, S. et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* 2020 584:7820, v. 584, n. 7820, p. 257–261, 8 jun. 2020b.
- GARCÍA-LLEDÓ, A. et al. Pharmacological treatment of COVID-19: an opinion paper. *Revista Española de Quimioterapia*, v. 35, n. 2, p. 115, 1 abr. 2022.
- GARCÍA-MONTERO, C. et al. An Updated Review of SARS-CoV-2 Vaccines and the Importance of Effective Vaccination Programs in Pandemic Times. *Vaccines* 2021, Vol. 9, Page 433, v. 9, n. 5, p. 433, 27 abr. 2021.
- GEMBARDT, F. et al. Organ-specific distribution of ACE2 mRNA and correlating peptidase activity in rodents. *Peptides*, v. 26, n. 7, p. 1270–1277, jul. 2005.
- HALASA, N. B. et al. Effectiveness of Maternal Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccine During Pregnancy Against COVID-19–Associated Hospitalization in Infants Aged 6 Months — 17 States, July 2021–January 2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 71, n. 7, p. 264–270, 2022.
- HAUG, N. et al. Ranking the effectiveness of worldwide COVID-19 government interventions. *Nature Human Behaviour* 2020 4:12, v. 4, n. 12, p. 1303–1312, 16 nov. 2020.
- HINGORANI, K. S.; BHADOLA, S.; CERVANTES-ARSLANIAN, A. M. COVID-19 and the brain. *Trends in cardiovascular medicine*, v. 32, n. 6, 2022.
- HUL, V. et al. A novel SARS-CoV-2 related coronavirus in bats from Cambodia. *bioRxiv*, 2021.
- IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). Disponível em: <[https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))>. Acesso em: 15 jun. 2022.
- ISLAM, N. et al. Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries. *BMJ*, v. 370, p. 2743, 15 jul. 2020.
- KNUTSON, V. et al. Estimating Global and Country-Specific Excess Mortality During the COVID-19 Pandemic. 18 maio 2022.

KRAMER, A. et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of COVID-19. The Cochrane database of systematic reviews, v. 6, n. 6, p. CD015209, 13 jun. 2022.

LAM, T. T. Y. et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020 583:7815, v. 583, n. 7815, p. 282–285, 26 mar. 2020.

LI, W. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, v. 310, n. 5748, p. 676–679, 28 out. 2005.

LIU, F.; LIU, F.; WANG, L. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Journal of molecular cell biology*, v. 13, n. 3, p. 161–167, 6 jul. 2021.

LIU, Y. et al. The impact of non-pharmaceutical interventions on SARS-CoV-2 transmission across 130 countries and territories. n. 2, [s.d.].

MAGNUS, M. C. et al. Association of SARS-CoV-2 Vaccination During Pregnancy With Pregnancy Outcomes. *JAMA*, v. 327, n. 15, p. 1469–1477, 19 abr. 2022.

MANGKULIGUNA, G. et al. Efficacy and Safety of Azithromycin for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Tuberculosis and respiratory diseases*, v. 84, n. 4, p. 299–316, 1 out. 2021.

MARASCO, G. et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 33, n. 3, 1 mar. 2021.

MARCONI, V. C. et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, v. 9, n. 12, p. 1407–1418, 1 dez. 2021.

MORAIS, F. G. et al. Filtration efficiency of a large set of COVID-19 face masks commonly used in Brazil. *Aerosol Science and Technology*, v. 55, n. 9, p. 1028–1041, 2021.

Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Disponível em: <[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)>. Acesso em: 5 jun. 2022.

NGA, N. T. T. et al. Evidence of SARS-CoV-2 Related Coronaviruses Circulating in Sunda pangolins (*Manis javanica*) Confiscated From the Illegal Wildlife Trade in Viet Nam. *Frontiers in Public Health*, v. 10, p. 291, 9 mar. 2022.

NOGUEIRA, C. M. C. DE S. et al. Análise nacional do perfil das gestantes acometidas pela COVID-19 / National analysis of the profile of pregnant women affected by COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 5, p. 14267–14278, 2020.

PAGEL, C.; YATES, C. A. Tackling the pandemic with (biased) data. *Science (New York, N.Y.)*, v. 374, n. 6566, p. 403–404, 22 out. 2021.

PALACIOS, R. et al. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study. *SSRN Electronic Journal*, 11 abr. 2021.

PAUL, M.; MEHR, A. P.; KREUTZ, R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiological Reviews*, v. 86, n. 3, p. 747–803, 2006.

PHETSOUPHANH, C. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology* 2022 23:2, v. 23, n. 2, p. 210–216, 13 jan. 2022.

POLACK, F. P. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 31 dez. 2020.

POPP, M. et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2022, n. 6, 21 jun. 2022.

PORTARIA No 188, DE 3 DE FEVEREIRO DE 2020 - PORTARIA No 188, DE 3 DE FEVEREIRO DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-188-de-3-de-fevereiro-de-2020-241408388>>. Acesso em: 15 jun. 2022.

REIS, G. et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *The Lancet Global Health*, v. 10, n. 1, p. e42–e51, 1 jan. 2022.

SÁNCHEZ, C. A. et al. A strategy to assess spillover risk of bat SARS-related coronaviruses in Southeast Asia. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 14 set. 2021.

SANCHEZ-FLORES, X.; HUYNH, T.; HUANG, J. T. Covid-19 skin manifestations: an update. *Current opinion in pediatrics*, v. 33, n. 4, p. 380–386, 1 ago. 2021.

SARAVOLATZ, L. D.; DEPCINSKI, S.; SHARMA, M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID Antiviral Drugs. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 4 mar. 2022.

SWEENEY, R. MAC; MCAULEY, D. F. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet (London, England)*, v. 388, n. 10058, p. 2416–2430, 12 nov. 2016.

TEJERINA, F. et al. Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19. *BMC Infectious Diseases*, v. 22, n. 1, 1 dez. 2022.

TEMMAM, S. et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature* 2022 604:7905, v. 604, n. 7905, p. 330–336, 16 fev. 2022.

THOMAS, S. J. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *The New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 19, p. 1761–1773, 4 nov. 2021.

THOMSON, T. M. et al. C1 esterase inhibitor and the contact system in COVID-19. *British journal of haematology*, v. 190, n. 4, p. 520–524, 1 ago. 2020.

TONG, J. Y. et al. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, v. 2020, n. 1, p. 3–11, [s.d.].

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 56, p. 1–4, 25 set. 2020.

VOYSEY, M. et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, v. 397, n. 10269, p. 99–111, 9 jan. 2021a.

VOYSEY, M. et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet*, v. 397, n. 10277, p. 881–891, 6 mar. 2021b.

WANG, H. et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *The Lancet*, v. 399, n. 10334, p. 1513–1536, mar. 2022.

WATSON, O. J. et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 0, n. 0, p. 1–10, 2022.

WEN, W. et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. *Annals of medicine*, v. 54, n. 1, p. 516–523, 2022.

WHO announces simple, easy-to-say labels for SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern>>. Acesso em: 10 jun. 2022.

WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>. Acesso em: 3 jun. 2022.

WU, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, v. 579, n. 7798, p. 265–269, 2020.

Wuhan wet market closes amid pneumonia outbreak - *Chinadaily.com.cn*. Disponível em: <<https://www.chinadaily.com.cn/a/202001/01/WS5e0c6a49a310cf3e35581e30.html>>. Acesso em: 1 jun. 2022.

XIAO, K. et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature* 2020 583:7815, v. 583, n. 7815, p. 286–289, 7 maio 2020.

YANG, J. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 94, p. 91–95, 1 maio 2020a.

YANG, J. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 94, p. 91–95, 1 maio 2020b.

YENER, A. Ü. COVID-19 and the Eye: Ocular Manifestations, Treatment and Protection Measures. *Ocular immunology and inflammation*, v. 29, n. 6, p. 1225–1233, 2021.

ZAROGOULIDIS, P. et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *European journal of clinical pharmacology*, v. 68, n. 5, p. 479–503, maio 2012.

ZHENG, C. et al. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 114, p. 252, 1 jan. 2022.

ZHOU, Z. et al. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. *Gastroenterology*, v. 158, n. 8, p. 2294–2297, 1 jun. 2020.

ZIMMERMANN, P. et al. Should children be vaccinated against COVID-19? *Archives of disease in childhood*, v. 107, n. 3, p. e1, 1 mar. 2022.