

**Faculdade AGES de Lagarto
Licenciatura em Ciências Biológicas**

GLEDISTON OLIVEIRA SANTOS

**A HISTÓRIA DA COVID-19 NO BRASIL E NO MUNDO, E O
TRATAMENTO ALTERNATIVO COM VENENO DA
SERPENTE *Bothrops jararacuçu* (Lacerda, 1884)**

Lagarto

2021

GLEDISTON OLIVEIRA SANTOS

**A HISTÓRIA DA COVID-19 NO BRASIL E NO MUNDO E O
TRATAMENTO ALTERNATIVO COM VENENO DA
SERPENTE *Bothrops jararacuçu* (Lacerda, 1884)**

Monografia apresentada no curso de graduação da
Faculdade AGES de Lagarto, como um dos pré-
requisitos para à obtenção do título de licenciado em
Ciências Biológicas.

Orientador: Dr. Daniel Delgado Queissada

Lagarto

2021

GLEDISTON OLIVEIRA SANTOS

**A HISTÓRIA DA COVID-19 NO BRASIL E NO MUNDO, E O
TRATAMENTO ALTERNATIVO COM VENENO DA
SERPENTE *Bothrops jararacuçu* (Lacerda, 1884)**

Monografia apresentada como exigência parcial para
à obtenção do título de licenciado em Ciências
Biológicas, à Comissão Julgadora designada pelo
colegiado do curso de graduação da Faculdade
AGES de Lagarto.

Lagarto, 01 de dezembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Daniel Delgado Queissada

Profa. Dra. Ana Karla Araújo Montenegro

	SANTOS, Glediston Oliveira, 1987
	A história da covid-19 no Brasil e no mundo, e o tratamento alternativo com veneno da serpente <i>bothrops jararacuçu</i> / Glediston Oliveira Santos. - Lagarto, 2021.
	69 f.: il.
	Orientador: Prof. Dr. Daniel Delgado Queissada.
	Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Faculdade AGES, Lagarto, 2021.
	1. COVID-19. 2. Tratamento. 3. <i>Bothrops jararacuçu</i> . I. Título. II. Faculdade AGES.

Este trabalho é dedicado para a minha esposa Elisangela (Elis), que me incentivou desde o dia que falei da vontade de cursar Biologia, até a conclusão do curso, cuidou e teve paciência enquanto eu estava muito ocupado com as demandas da faculdade (não são poucas), afetou positivamente para essa nossa conquista. Tenho certeza absoluta de que ela irá me incentivar nessa maravilhosa profissão, que é a docência.

Dedico também, para minha super, hiper, mega maravilhosa filha Ludmilla, a qual amo muito e me orgulho de tê-la como primogênita. Agradeço a Ludmilla e Elis pelo ser humano que me transformei, e continuo evoluindo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à conclusão de curso, a minha esposa Elisangela (Elis), que me deu muito suporte para que eu pudesse desenvolver minhas habilidades neste projeto.

A minha filha Ludmilla, um dos motivos que me dá força para continuar evoluindo, e buscando o melhor.

Aos meus colegas de turma, pois foram longos quatro anos e meio na luta, nos ajudando diante das dificuldades que é o ensino superior, em especial aos brilhantes amigos: Luciano, Victor, Venícius e Jario, foram excepcionais nessa jornada.

Dedico este projeto aos professores que influenciaram na minha trajetória, em especial ao professor e orientador Daniel Delgado Queissada, pelo aprendizado que tive durante a graduação, cada dica, cada puxada de orelha, serviu para à minha evolução dentro de toda formação acadêmica, além do amor à Biologia.

Quero agradecer ao professor Jandson de Souza Santos, por ser uma constante fonte de motivação e incentivo, além da cobrança diária para sempre tentarmos ser melhores.

Agradeço ao professor Tiago Rosário, por ser cuidadoso e incentivador no início do curso, realmente ajudou muito a turma.

As professoras Fernanda Souza e Adriele, por trabalhar de forma leve a profissão docente.

Ao professor Mateus, por trazer a realidade vivida pelos grupos diversos na sociedade, ao trabalhar bem a Sociologia.

A Edvan, que conseguiu colocar a Filosofia dentro do curso de Biologia, um cara super gente fina.

A professora Calila Caldas, que com seu jeito muito simples e carinhoso, fez a turma interagir bem em Psicologia da Educação, não poderia esquecer o dia do filme “Como estrelas na terra”, quase choramos na sala.

A professora Silvana Dória, por nos direcionar nas questões textuais.

A professora Camila e suas ótimas aulas no laboratório, explicações detalhadas e um caminhão de atividades (risos), mas era para o bem da turma modelo.

Ao professor Carlos Eiras, por sabe conduzir uma aula com bastante dinâmica, as duas páginas de cálculo para achar um resultado, foi até divertido.

A professora Patrícia, que é bastante cuidadosa com os temas, atenta para cada aluno e cada aula uma novidade diferente.

Ao professor Alan Ulisses, nos direcionou bem para que procurássemos entender anatomia de um jeito dinâmico.

Ao professor Thiago Mello, que é um poço de novidades, além de trabalhar muito bem as tecnologias e adaptação dessas tecnologias à realidade, incentiva muito e dá muitos conselhos.

A professora Mayara, com seu jeito ligeiro e ao mesmo tempo dinâmico, desenvolveu muito bem a Antropologia, me fez aprender muita coisa sobre os grupos pertencentes e seus lugares em que se encontram na sociedade.

Ao professor Abel, por ter trabalhado de forma bem dialogada, e seus conselhos sobre apresentações e incentivo ao nosso futuro realmente nos ajudou.

A professora Valéria, que pegou botânica na aula online, “dibulhou” junto com a turma e com ferramentas conseguiu desenvolver bem.

Ao professor Fabio Luiz, que fez excelentes ponderações acerca da sociedade e educação em tempos de pandemia no estágio sociedade.

A professora Aurélia, que com sua experiência e seu jeito “rilex” conseguiu nos mobilizar no estágio discente, e participamos dessa volta às aulas presenciais, fico lisonjeado em contribuir com esse retorno dos alunos à escola.

A professora Érica, pela incrível experiência com as realidades de inclusão na sociedade e na educação, realmente é uma disciplina indispensável, o mundo precisa se adaptar para as pessoas com deficiência.

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa que provoca febre, cansaço, tosse seca, em casos mais graves, falta de ar, e é causada pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2, potencialmente grave e com elevada transmissibilidade e de distribuição global. Se tornou pandemia em março de 2020, mas surgiu em dezembro de 2019 na China. À medida que a doença avançava, novas orientações eram vinculadas, visando a prevenção e um número menor de internações, e mortes. Entretanto, muita gente resistiu e ainda resiste às orientações, acabando indo contra as instruções dos especialistas, piorando assim, o quadro sanitário de determinados locais. Enquanto o vírus SARS-CoV-2 se disseminava, os cientistas testaram vários medicamentos para desacelerar a mortalidade global, alguns mostraram bons resultados *in vitro*, no entanto, não obtiveram resultados promissores quando testados *in vivo* ou em testes com seres humanos. Um peptídeo presente no veneno da serpente brasileira *Bothrops jararacuçu* (LACERDA, 1884), surgiu como uma alternativa promissora de tratamento em pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2. Esta inibiu em 75% a replicação do SARS-CoV-2 em células de macaco, ou seja, *in vivo*. Esse estudo visa a criação de um possível medicamento que iniba a replicação viral e que, ao mesmo tempo, não tenha efeitos adversos graves. Este trabalho trata-se de uma Revisão Bibliográfica Sistemática, que teve objetivo central entender a dinâmica da COVID-19 no Brasil e no mundo, assim como, compreender os resultados já obtidos e as perspectivas futuras em relação ao tratamento da doença através do peptídeo encontrado no veneno da serpente *B. jararacuçu*.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Tratamento; *Bothrops jararacuçu*.

ABSTRACT

COVID-19 is an acute respiratory infection caused by the new coronavirus, SARS-CoV-2, potentially severe and with high transmissibility and global distribution. It became a pandemic in March 2020 but emerged in December 2019 in China. As the disease progressed, new guidelines were linked, aiming at prevention and a smaller number of hospitalizations and deaths. However, many people resisted and still resisted the guidelines, ending up going against the instructions of the specialists, thus worsening the sanitary situation of certain places. While the SARS-CoV-2 virus spread, scientists tested several drugs to slow overall mortality, some showed good results *in vitro*, however, did not achieve promising results when tested *in vivo* or in human trials. A peptide present in the venom of the Brazilian snake *Bothrops jararacuçu*, has emerged as a promising treatment alternative in people infected with SARS-CoV-2. This inhibited the replication of SARS-CoV-2 in monkey cells by 75%, *in vivo*. This study aims to create a possible drug that inhibits viral replication and, at the same time, does not have serious adverse effects. This work is a Systematic Bibliographic Review, which had the central objective of understanding the dynamics of COVID-19 in Brazil and in the world, as well as understanding the results already obtained and the future perspectives in relation to the treatment of the disease through the peptide found in the venom of the snake *Bothrops jararacuçu*.

KEYWORDS: COVID-19; Treatment; *Bothrops jararacuçu*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. DESENVOLVIMENTO.....	12
2.1. PANDEMIA DA COVID-19.....	12
2.1.1. Pandemia no Mundo.....	12
2.1.2. Pandemia no Brasil.....	16
2.1.3. SARS-CoV-2.....	28
2.2. TESTES COM OUTROS MEDICAMENTOS	33
2.2.1. Ivermectina.....	34
2.2.2. Cloroquina (CQ) e Hidroxicloroquina (HCQ)	35
2.2.3. Remdesivir	36
2.2.4. Azitromicina.....	37
2.3. TRATAMENTO À BASE DE VENENO DA SERPENTE JARARACUÇU	39
2.3.1. Caracterização do Veneno.....	39
2.3.2. Tratamento da Covid-19: resultados e perspectivas.....	43
3. CONCLUSÃO.....	50
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa que provoca febre, cansaço, tosse seca, em casos mais graves, falta de ar, é causada por uma nova espécie de vírus da família *coronaviridae*, denominada SARS-CoV-2. O primeiro caso foi registrado no início de dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, em seguida se instalou o surto que em pouco tempo evoluiu para uma pandemia. Essa evolução rápida se deu devido ao alto potencial de transmissibilidade do vírus, sendo transmitido, principalmente, de pessoa para pessoa por gotículas respiratórias (BURRER et al., 2020).

A pandemia forçou o mundo a ficar em quarentena para evitar o contágio em massa e, consequentemente, o colapso do sistema de saúde, com exceção dos serviços essenciais, que mesmo assim, seguiram rigorosamente medidas de segurança não farmacológicas orientadas pela (OMS) Organização Mundial da Saúde. A infecção pelo novo coronavírus provoca sintomas semelhantes a uma gripe como, tosse, febre, fadiga, dor de cabeça, coriza, anosmia (ausência de olfato), e, em casos mais graves, a falta de ar e a evolução a óbito (BURRER et al., 2020; ISER et al., 2020).

Com o andamento da pandemia, o número de mortos foi aumentando em todo o mundo, e a ciência buscou alternativas para o tratamento, testando diversos medicamentos e em pesquisas para a produção de vacinas. Entre os estudos visando um medicamento, se encontra como promissor um à base do veneno da serpente brasileira jararacuçu. Os resultados já obtidos por pesquisadores do Instituto de Química da Universidade Estadual de São Paulo (Unesp) de Araraquara, se mostraram prósperos para o tratamento da COVID-19 (FREIRE et al., 2021).

O presente trabalho trata-se de uma Revisão Bibliográfica Sistemática (RBS), cuja pesquisa foi realizada em bases de dados conceituadas, entre elas PubMed, Scielo, Periódicos CAPES e Elsevier, priorizando o período dos últimos cinco anos (parâmetro de inclusão), salvo referências clássicas relacionadas ao tema. Diante disso, o estudo teve como objetivo entender o avanço da doença no Brasil e no mundo, assim como, analisar os resultados de alguns medicamentos testados contra a COVID-19, e descrever as potencialidades de tratamento da COVID-19 pelo veneno da serpente jararacuçu. A relevância principal desse trabalho é a necessidade de aprofundar e enriquecer o tema dentro do escopo científico.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. PANDEMIA DA COVID-19

2.1.1. Pandemia no Mundo

A pandemia da COVID-19 causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), tem se apresentado como um dos maiores desafios sanitários em escala global deste século, a doença foi identificada pela primeira vez em Wuhan (Figura 1), na província de Hubei, República Popular da China, no início de dezembro de 2019, onde pacientes frequentadores de um mercado atacadista de animais, deram entrada em um hospital local. Em 31 de dezembro de 2019, autoridades chinesas enviaram um alerta à Organização Mundial da Saúde (OMS), por conta de casos de pneumonia detectados na referida cidade, cuja causa era desconhecida, precisavam de atenção, o que levou ao fechamento do mercado de frutos do mar em 1º de janeiro de 2020. Em 3 de janeiro, foram reportados 44 pacientes suspeitos de ter a doença, que até então, era misteriosa. No dia 7 de janeiro, o país asiático descobriu a identidade do micro-organismo que tomou conta das manchetes em todo o planeta, pois um aumento repentino de casos, acendeu o alerta, que em pouco tempo foi atribuído ao novo coronavírus o responsável pela pandemia de COVID-19, que parou o mundo (FARIAS, 2020; NETTO, CORRÊA, 2020; TRILLA, 2020).



Figura 1: Wuhan, local do primeiro caso de COVID-19.
Fonte: CVOED (2021).

Enquanto a primeira morte associada ao SARS-CoV-2 foi registrada em 9 de janeiro, cientistas se dedicavam ao sequenciamento genético da ameaça sem precedentes. Em 12 de janeiro, as primeiras informações que auxiliaram países dos cinco continentes, foram as testagens e rastreamentos dos casos. No dia 13, a Tailândia se deparou com o primeiro caso, e nos dias seguintes Japão (16) e Coreia do Sul (20) entraram para a lista. Em 18 e 19 de janeiro, já havia 204 contaminados e três mortos apenas na China (FREITAS, NAPIMOGA, DONALISIO, 2020). No dia 21, a Organização Mundial da Saúde (OMS) confirmou que as transmissões ocorriam entre humanos. Devido um aumento significativo de confirmações, que já somavam 580 na China, sendo que, 17 mortos em 22 de janeiro, o comitê de emergência adiou a decisão de aconselhar o diretor geral da OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, a declarar o surto como emergência de saúde pública de preocupação internacional. No dia 23 de janeiro, Wuhan, Ezhou, Pequim e Huanggang começaram a adotar medidas para conter as infecções, Singapura confirmou seu primeiro caso importado ainda em janeiro, assim como o Vietnã (SILVA, OLIVEIRA, 2020; GARRIDO, GARRIDO, 2020).

Em 30 de janeiro, a China estava com 9.692 casos confirmados e 213 mortes, no dia seguinte (31), países começaram a controlar suas fronteiras e atividades internas. Em 3 de fevereiro, a China começou a construir um hospital que levou apenas dez dias para ficar pronto, e ele foi dedicado exclusivamente para o tratamento da COVID-19. Naquele momento, já havia 20.625 casos registrados e 426 mortes em todo o mundo, diversos países destinaram centenas de milhões em recursos financeiros para o combate à pandemia, no dia 6 o Japão declarou que dedicaria US\$ 10 milhões para a OMS, pois os casos já ultrapassavam de 30 mil, com mais de 900 mortes. Após confirmação de casos em mais de 100 países, a doença foi oficialmente classificada como pandemia, em 11 de março de 2020, e no dia 13 a Europa se tornou o epicentro da doença. Com o avanço da doença, foi preciso aumentar as medidas de restrições ao redor do mundo, a corrida pelo desenvolvimento de testes, tratamentos, vacinas e métodos de controle e rastreamento, uso de máscara e o distanciamento físico se tornaram imprescindíveis, trabalhar naquele momento com o que tinha visando reduzir as chances de novas contaminações, visto que, se espalhava rapidamente, pois em 19 de março, o número de infecções chegou a 100 mil e levou apenas 12 dias para chegar a 200 mil. Dois dias antes (17), o Ministério da Saúde confirmou a primeira morte por COVID-19 no Brasil (VALDES, 2020; GARCIA, DUARTE, 2020; SOUTO, 2020).

Em abril de 2020, o número de casos no mundo ultrapassou os 3 milhões, sendo distribuídos em 185 países, a China retomou aulas escolares em algumas cidades menos

acometidas pela doença. A Espanha voltou a ter alta de mortes em 24 horas, quase um terço de todos os casos de coronavírus estava nos Estados Unidos, cerca de 983 mil confirmações, e 55 mil mortes, Espanha com mais de 200 mil casos, Itália chegando a 200 mil casos, já o Brasil estava com mais de 66 mil casos. Em relação a óbitos, a Espanha anunciava 331 mortes em 24 horas, contabilizando 23.521 mortos no total. A Itália, 333 mortes em 24 horas, totalizando 27 mil óbitos, a China já ultrapassava 4 mil mortes e a Rússia 794. O Reino Unido, registrava 360 mortes nas últimas 24 horas, totalizando, naquele momento, 21.092 óbitos (CASACA et al., 2020; ARIZA et al., 2020; FERRAI, 2020; RIBOLI, ARTHUR, MONTALVANI, 2020). Havia uma preocupação gradativa na França, pois o país registrava 437 mortes nas últimas 24 horas, ultrapassando 23 mil no total. O continente africano com mais de 31 mil casos do coronavírus, e mais de 1.400 mortes no continente. O Irã registrava mais 96 mortes nas últimas 24 horas, totalizando 5.806 (CEYLAN, 2020).

Em maio de 2020, a América Latina e o Caribe passaram de 500 mil casos de COVID-19, Itália e Espanha registravam o menor índice de mortes desde o início de março. Reino Unido, também registrava uma queda no número de mortes diárias, com 170 óbitos em 24 horas. A China, onde surgiu o primeiro caso de COVID-19, houve registro de 5 novos casos e país alertou para possível segunda onda. Em meados desse mesmo mês o mundo contabilizou 4,6 milhões de pessoas diagnosticadas com COVID-19 e mais de 312,2 mil pessoas morreram da doença, de acordo com o levantamento feito pela Universidade norte-americana Johns Hopkins (CEYLAN, 2020; COUTO et al., 2020; MARTINS, HANSINE, 2020).

Em junho de 2020, o mundo ultrapassou 10 milhões de casos e 500 mil mortes por coronavírus, em números absolutos, os Estados Unidos e o Brasil se tornaram os países com mais mortes em todo o mundo, o Reino Unido, Itália, França e Espanha seguiam como os países com mais mortos, entretanto, apresentaram estabilidade na contagem diária de vítimas. Em julho e agosto, a Índia entrou para a lista dos países com um alto número de mortes registradas nesse período. Assim, de junho até final de agosto de 2020, 14 milhões de novos casos de COVID-19 foram confirmados no mundo. Do total, três países corresponderam com 60% dos novos casos, EUA 24%, Índia 18% e Brasil 17%. Em relação as mortes, a maioria dos novos óbitos foi registrada no Brasil (19%), Estados Unidos (16%), Índia (13%) e México (12%) (DOURADO, 2020; SILVA et al., 2020; GOMES et al., 2020).

Em setembro de 2020, o mundo atingiu a impressionante marca de 1 milhão de mortos por COVID-19, e 33 milhões de casos. Alguns países já destacavam uma segunda onda em seus territórios, entretanto, do ponto de vista global, o mundo ainda vivia a primeira onda. Nesse mês, 5,3 mil pessoas morreram em média no mundo. Em outubro de 2020, segundo a

Organização Mundial da Saúde (OMS), o mundo batia recordes de casos diários. A Colômbia se tornava o 8º país a passar de 1 milhão de casos de COVID-19, a Europa se deparava com a segunda onda e os EUA continuavam como o país com maior número de casos, seguidos de Índia, França e Brasil. Em novembro, pela primeira vez, se atingia 11 mil mortes diárias no mundo (LEEB et al., 2020; DÍAZ-PINZÓN, 2020).

A curva de mortes diárias teve uma queda entre maio e junho de 2020, quando dezenas de países pelo mundo implantaram quarentena, mas com o fim da quarentena e o retorno de algumas atividades com restaurantes e bares, dentre outros, os números voltaram a subir. Em dezembro, pelo menos, 1,8 milhão de pessoas já tinham morrido de COVID-19 no mundo, esse foi o balanço deixado por um ano de pandemia. Os países que encabeçaram a lista de quantidade de óbitos foram: EUA (342.450), Brasil (193.875), Índia (148.738) e México (124.897). Entretanto, Bélgica (19.360), Eslovênia (2.630), Bósnia (4.020), Itália (73.000), Peru (37.500) e Espanha (50.400), foram os países com mais de dois milhões de pessoas que mais mortes por 100.000 habitantes tiveram (MACHADO et al., 2020; MAZZUCHELLI et al., 2020).

Em maio de 2021, o mundo contabilizava 162.773.940 casos confirmados de COVID-19, incluindo 3.375.573 mortes pela doença, a Região das Américas contribuiu com 40% dos casos e 47% das mortes. Em junho de 2021, o mundo já registrava mais mortes por COVID-19 em 2021 do que todo o ano de 2020, Brasil e Índia foram os principais responsáveis pelo crescimento dos números neste ano (OMS, 2021; RIBEIRO, LALANDA, BUGALHO, 2021; FANTIN, BRENER-CAMACHO, BARBOZA-SOLÍS, 2021).

Entre os países com mais mortes por COVID-19 no início de 2021, apenas o Brasil não conseguiu reduzir o número de óbitos. Julho foi o 7º mês seguido que o coronavírus liderou as causas de mortes no país. Naquele momento, os países que mais registravam mortes no mundo eram a Indonésia, Brasil e Rússia. Em números totais de mortos, os EUA chegavam a 608.898, com 34.069.082 casos, em seguida vinha o Brasil, com 541.266 mortos e 19.342.448 casos, Índia 413.609 mortos e 31.106.065 casos. Até início de outubro, o mundo acumulou 235 milhões de casos de COVID-19, sendo 90 milhões nas Américas, 70 milhões na Europa e 43 milhões na Ásia, sendo os três continentes mais afetados. O total de vítimas da doença era de 4,8 milhões, sendo que o continente americano registrava 2,2 milhões de óbitos, e o europeu 1,2 milhão (DOVBYSH et al., 2021; CARDOSO et al., 2021; GRASSELLI et al., 2020; GALISA et al., 2021). O Gráfico 01 destaca o número de mortes diárias no mundo do início da pandemia até novembro de 2021.

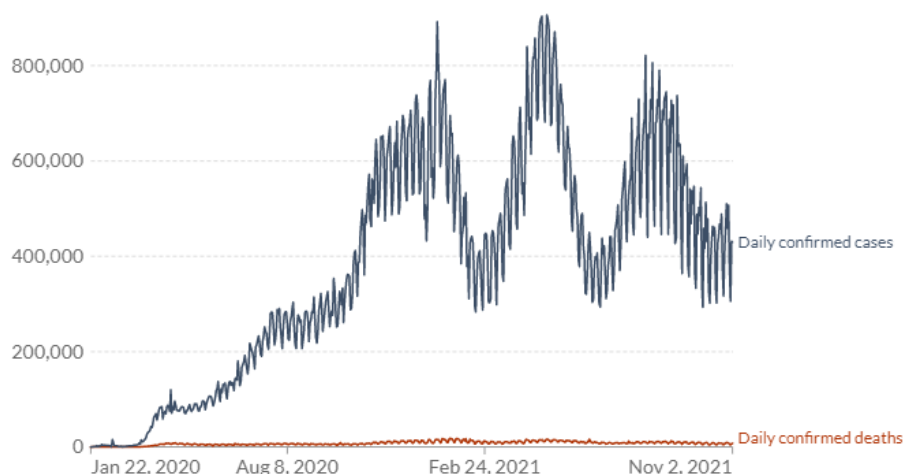


Gráfico 01: mortes diárias por COVID-19 no mundo, desde o início da pandemia, até início de novembro 2021.

Fonte: Ourworldindata (2021).

2.1.2. Pandemia no Brasil

No Brasil, o SARS-CoV-2 demorou algumas semanas para chegar, enquanto isso, surgiram narrativas diversas sobre o que até então era uma doença de baixo risco, entretanto, com a evolução pelo mundo, essa percepção foi se alterando. Em alguns casos, como foi no Brasil, a ciência acaba sendo questionada, muitas vezes, por argumentos rasos. Com isso, surgiram alguns grupos opinando sobre o vírus e a doença, sem uma base científica sobre o problema, com teorias conspiratórias, e inverdades sobre diversos aspectos da pandemia, essas pessoas foram chamadas de negacionistas. Os negacionistas criticaram as medidas não farmacológicas de enfrentamento à pandemia, como, utilização de máscaras, uso de álcool em gel e distanciamento social, em contrapartida, esses mesmos grupos defendem o uso de medicamentos sem eficácia comprovada. Além disso, também criticam a utilização de vacinas (APUKE; GALHARDI et al., 2020; NETO et al., 2020; OMAR, 2021).

A desinformação deixa as pessoas mais vulneráveis à doença e espalha o medo e a estigmatização. Se manter bem-informado é essencial para proteger a todos, por isso, é de suma importância ficarmos atualizados através de informações de especialistas. Muitas notícias falsas foram postadas nas mídias sociais, o que solidificou o termo *fake news* no Brasil. Ao espalhar notícias falsas, a população foi induzida a condutas inadequadas, o que acarretou enormes prejuízos à população (LISBOA et al., 2020; GUERREIRO; ALMEIDA, 2021; BARBOSA et al., 2021; RECUERO; SOARES, 2021).

Em tempo de avanços tecnológicos, estas notícias falsas são veiculadas nas redes sociais de forma muito rápida e são compartilhadas entre muitas pessoas. No bojo dos acontecimentos, várias notícias foram publicadas nos meios de comunicação e foram consumidas pela população em geral, e grande parte delas eram falsas. A disseminação das *fake news* acabou colocando em dúvida as notícias verdadeiras, ou seja, as evidências científicas passaram a ser questionadas no campo político e com argumentos bastantes contestáveis (GIOVANELLA et al., 2020).

No dia 9 de fevereiro de 2020, trinta e quatro brasileiros que viviam na cidade chinesa de Wuhan, até então epicentro do novo coronavírus, foram repatriados em duas aeronaves da Força Aérea Brasileira, eles ficaram em quarentena por 14 dias na Base Aérea em Anápolis, Goiás, após o período de quarentena, todos foram liberados. No dia 20 de fevereiro, o Ministério da Saúde monitorou um caso suspeito de infecção pelo novo coronavírus no Rio Grande do Sul que em seguida foi descartado, e no mesmo dia há outro caso investigado em São Paulo, que também foi descartado (WERNECK, CARVALHO, 2020; SILVA et al., 2020).

No dia 21 de fevereiro o Ministério da Saúde ampliou a lista de países em alerta para a COVID-19, sendo esses o Japão, Singapura, Coreia do Sul, Coreia do Norte, Tailândia, Vietnã, Camboja e China. Entretanto, o Brasil ainda seguia sem registro de circulação do coronavírus, após descarte de 51 casos suspeitos, porém, a cada dia foi crescendo o número de pessoas suspeitas de estarem contaminadas, até que no dia 26 de fevereiro de 2020, foi confirmado o primeiro caso do novo coronavírus no Brasil, um homem de 61 anos que viajou à Itália, e deu entrada no Hospital Albert Einstein no dia anterior (SILVA, 2020; PLATERO, GOMES, 2020). Os casos em monitoramento no Brasil já eram de 132 pessoas e no dia 29 de fevereiro, o segundo caso foi confirmado, um homem de 32 anos, residente em São Paulo, ele assim como o primeiro caso, retornou da Itália. No dia 02 de março, dados registrados pelo Ministério da Saúde, confirmaram mais 2 casos de contaminação pelo novo coronavírus no Brasil, entretanto, ainda não existiam evidências de circulação interna do vírus no país. Nesse mesmo dia, foi anunciada a distribuição de 30 mil kits para testes diagnósticos específicos para COVID-19, sendo distribuídos para vários estados. Dia 04 de março de 2020, mais um caso confirmado no Brasil, um homem de São Paulo que estivera na Europa, inclusive na Itália nos 14 dias anteriores, se tornando o terceiro caso de coronavírus no Brasil (CAVALCANTE et al., 2020; NORONHA et al., 2020; SODRÉ, 2020).

O primeiro caso de transmissão interna do novo coronavírus, foi registrado dia 05 de março de 2020, neste dia subiu para 8 o número de casos confirmados, 6 em São Paulo, sendo que dois desses tinham relação com o primeiro caso de COVID-19 no país, o chamado paciente 1, mas isso não significa necessariamente que se tratou de uma transmissão comunitária.

Tivemos também 1 caso no Espírito Santo, uma mulher de 37 anos que esteve na Itália e 1 no Rio de Janeiro, também uma mulher que esteve na Itália e Alemanha dias antes. Neste mesmo dia, tínhamos 636 casos suspeitos; 378 foram descartados, além disso, 500 mil máscaras do modelo N95 foram adquiridas e em torno de 19 milhões de máscaras cirúrgicas, assim como, óculos de proteção, álcool em gel 70% e luvas, para o enfrentamento da pandemia na saúde. Em 06 de março chegou a 13 o número de casos confirmados no Brasil, que monitorava 768 suspeitos, outros 480 foram descartados (BARRETO et al., 2020; AQUINO et al., 2020; NAKADA, URBAN, 2020).

O Ministério da Saúde anunciou a ampliação de medidas para reforçar a assistência hospitalar no enfrentamento à pandemia no Brasil. Primeiramente, reforços na Atenção Primária, para evitar que as pessoas procurassem hospitais em um cenário de grande circulação, ampliou o horário de atendimento em unidades de saúde, inclusive nos finais de semana; convocou profissionais extras, organizou a rotina de pacientes com doenças crônicas, entre outras medidas. Já em 8 de março, o primeiro caso foi confirmado em Minas Gerais, também foi confirmado o primeiro caso em Alagoas, o terceiro caso no Rio de Janeiro, em 9 de março já eram confirmados 25 casos de coronavírus no Brasil, do total, 4 por transmissão local e 21 casos importados, classificando por estados os casos confirmados: São Paulo (16), Rio de Janeiro (3), Bahia (2), Alagoas (1), Espírito Santo (1), Minas Gerais (1) e Distrito Federal (1), 930 suspeitos e outros 685 casos descartados. O Ministério da Saúde anunciou o teste para COVID-19 em todos os pacientes internados em hospitais públicos ou privados, com quadro respiratório grave, independentemente do histórico de viagem (VENTURA, AITH, RACHED, 2020; SILVA, MUNIZ, 2020; SOARES, MENEZES, 2021).

Em 11 de março, a OMS declarou pandemia de coronavírus, estimou-se que, o número de pessoas infectadas, mortes e países atingidos deveria aumentar nos dias e semanas seguintes. O Ministério da Saúde, atualizou para 52 o número de casos confirmados, 6 casos por transmissão local e 46 importados, 907 eram monitorados e 935 foram descartados. O Ministério da Saúde negociava com o Poder Legislativo a liberação de até R\$ 5 bilhões para ações de enfrentamento ao coronavírus, oriundos de emendas da relatoria da casa, para serem utilizados na Atenção Primária e hospitalar. Em 12 de março, subiu para 60 o número de casos confirmados, assim, o Ministério da Saúde lançou um edital com 5.811 vagas para médicos com CRM Brasil atuarem nos postos de saúde por meio do programa Mais Médicos, que foram distribuídos em 1.864 municípios. Em 13 de março 2020, a primeira vítima de COVID-19 foi curada, o Ministério da Saúde regulamentou critérios de isolamento e quarentena que deveriam

ser aplicados pelas autoridades sanitárias em pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por coronavírus (BEZERRA et al., 2020; SILVA-ROOSLI, 2021).

Para o isolamento, a orientação era conter e separar pessoas classificadas como caso suspeito, confirmado, provável (contato íntimo com caso confirmado) e portador sem sintoma. O isolamento deveria ser em ambiente domiciliar ou em hospitais públicos ou privados, conforme recomendação médica por 14 dias, podendo ser estendido por igual período após exame laboratorial. Para a quarentena, adotada pelo prazo de até 40 dias, podendo ser estendida por tempo necessário, determinada por ato administrativo formal estabelecido pelas secretarias de saúde dos estados, municípios, do Distrito Federal ou ministro de estado da saúde. No dia 16 de março, o Brasil registrou 234 casos confirmados, Rio de Janeiro e São Paulo já registravam a transmissão comunitária, quando não é identificada origem da contaminação. Isso fez com que o país entrasse em uma nova fase da estratégia de contenção da COVID-19, ou seja, criar condições de prevenção, na mesma data o país monitorava 2.064 casos suspeitos e 1.624 foram descartados (SCHUCHMANN et al., 2020; SZWARCWALD et al., 2020; PASSOS et al., 2021;).

No dia 17 de março, o Ministério da Saúde foi notificado da primeira morte por coronavírus no Brasil, a vítima foi um homem de 62 anos que tinha histórico de diabetes e hipertensão, que estava internado na rede de hospitais Prevent Senior. Uma mulher de 63 anos morreu com sintomas de coronavírus, no Rio de Janeiro, embora ainda não tivesse o resultado do teste para COVID-19, sua empregadora havia chegado da Itália recentemente e foi diagnosticada com a doença. Já Belo Horizonte registrava seu primeiro caso de transmissão comunitária. O Ministério da Saúde registrava 291 casos confirmados e 8.819 casos suspeitos, onde 1.890 foram descartados. Nesse mesmo período, o Ministério da Saúde anunciou que as notificações dos casos suspeitos seriam feitas automaticamente pelos estados. Antes, as notificações desses casos passavam por uma análise prévia da pasta do ministério para saber se estavam enquadrados nos critérios clínicos estabelecidos pela OMS (MOREIRA, 2020; BARBOSA et al., 2020).

A recomendação do ministério, era que a testagem para coronavírus fosse feita apenas em casos graves, nos demais casos, seria levado em consideração o critério clínico epidemiológico (OLIVEIRA, DE MORAIS, 2020; MAGNO et al., 2020). O Estado do Rio de Janeiro decretou emergência e definiu medidas temporárias para prevenir o contágio. Foram suspensos por 15 dias eventos e atividades com presença de público, visitas às unidades prisionais e transporte de detentos para realização de audiências, visita a pacientes internados diagnosticados com Covid-19, e aulas na rede pública e privada (COSTA et al., 2020).

A crise provocada pela pandemia do novo coronavírus, deixou marcas profundas na sociedade, o decreto publicado restringiu a 30% o funcionamento de bares, restaurantes e lanchonetes pelos próximos 15 dias. Estabelecimentos de alimentação em shoppings tiveram que reduzir em 30% o horário de atendimento. Outras medidas tomadas pelo governo do Rio de Janeiro foram o funcionamento irrestrito dos serviços de saúde; redução da capacidade de lotação de transportes públicos; circulação de transporte coletivo com as janelas abertas quando possível; proibição do uso do passe livre estudantil por 15 dias. Além disso, uma Portaria do Governo Federal tornou crime contra a saúde pública a recusa ao isolamento e à quarentena que tivesse sido determinar pelas autoridades em caráter emergencial. A norma previa detenção de um mês a um ano, além de multa, a quem descumprisse as medidas sanitárias preventivas e autorizava o uso da força policial para cumprimento das determinações (ALMEIDA et al., 2020; PETHERICK et al., 2020; COSTA, 2021).

Em 19 de março, foram 621 casos confirmados de contaminação, disseminados por 20 estados (principalmente São Paulo, com 286 casos) e Distrito Federal. Autoridades do Rio de Janeiro contabilizavam a primeira morte pelo novo coronavírus, um idoso da cidade de Niterói, totalizando 5 mortos por COVID-19 no Brasil, sendo que 6 estados ainda não registravam casos da doença: Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Piauí, Rondônia e Roraima. Nesse mesmo mês, os postos de saúde foram orientados a adotar nova metodologia de atendimento e pacientes que apresentavam sintomas do novo coronavírus, como febre, tosse, dor de garganta ou dificuldade de respirar, nesse caso, os pacientes eram encaminhados para um ambiente de isolamento respiratório, para evitar a circulação e o contágio local. Algumas prefeituras, como a de Salvador, decretavam estado de emergência, assim como todo o estado da Bahia (COSTA, 2021; DAGNINO et al., 2020; NATIVIDADE et al., 2020).

Em 20 de março de 2020, o Ministério da Saúde declarou reconhecimento de transmissão comunitária do novo coronavírus em todo o território nacional, apesar de nem todas as regiões apresentarem esse tipo de transmissão. A declaração deu ao Ministério da Saúde autoridade diante de todos os gestores nacionais, que adotaram medidas que aprovavam o distanciamento social, evitando aglomerações. No mesmo dia, subiu para 904 o número de casos confirmados de COVID-19 no Brasil, também foram registradas 11 mortes, sendo 9 em São Paulo e 2 no Rio de Janeiro. O vírus continuou se alastrando pelo Brasil, e o estado do Maranhão registrou o primeiro caso, um idoso de 69 anos que voltou de São Paulo, e naquele momento, apenas o estado de Roraima não registrava contaminação (FRANCO, OLIVEIRA, 2020; RODRIGUES, 2020; LANA et al., 2020).

No dia 24 de março, a doença já tinha se espalhado para outras regiões do país. Sergipe registrou 5 novos casos e a Bahia atingiu 64. No final do dia, tínhamos 47 mortes registradas no Brasil, 40 em São Paulo, 6 no Rio de Janeiro e 1 no Amazonas, já os casos confirmados no país chegava a 2.201. (MARINELLI et al., 2020; KERR, 2020).

O presidente Jair Bolsonaro, criticou em pronunciamento o pedido para que as pessoas ficassem em casa, contrariando o que especialistas e autoridades sanitárias de todo o mundo recomendavam no momento, que era, principalmente, o isolamento social, para reduzir a curva de contágio e evitar um colapso do Sistema Único de Saúde (SUS). O presidente culpou os meios de comunicação por espalharem o que chamou de “sensação de pavor”. O Ministério da Saúde anunciou repasse de R\$ 600 milhões para estados e municípios reforçarem o plano de contingência para enfrentamento do novo coronavírus, o Ministro da Saúde na época, Luiz Henrique Mandetta, anunciou também a distribuição de 3,4 milhões de unidades de Cloroquina e Hidroxicloroquina para uso em pacientes com formas graves da doença. O protocolo de uso previa 5 dias de tratamento, apenas para pacientes hospitalizados (PEREIRA et al., 2020; GUINANCIO et al., 2020; COSTA et al., 2020).

O avanço da COVID-19 no Brasil no momento era considerado acelerado, foram necessários 25 dias desde a confirmação do primeiro caso para que se chegasse à marca de mil casos. Contudo, no fim de março, foram necessários apenas 6 dias para que tivéssemos 2 mil novos casos. Um estudo do Imperial College de Londres estimou que Brasil poderia ter mais de 1.150.000 mortes decorrentes do novo coronavírus, se nenhuma estratégia de isolamento fosse adotada, nesse cenário, seriam 187.700.000 infectados. Com isso, muitas cidades suspenderam o funcionamento do comércio de rua, estipulando algumas semanas de restrição de funcionamento e mobilidade. No fim de março já havia 5.812 casos confirmados de COVID-19 em todo o país, com 202 mortos. Nesse momento, o presidente dos EUA, Donald Trump, baniu os voos provenientes do Brasil, devido a postura negligente do governo brasileiro, que gerava um aumento descontrolado de casos no país (STEIN et al., 2021; MÁXIMO et al., 2021; GUINANCIO et al., 2020).

Dia 2 de abril, o Brasil atingia 6.932 casos do novo coronavírus e 247 óbitos. Nesse sentido, o país alterou o protocolo de segurança sanitária e passou a recomendar que todos os cidadãos passassem a usar máscaras de proteção facial. No dia 4 de abril de 2020, as secretarias estaduais de Saúde registravam 10.361 casos, com 445 mortos. Nesse momento, apenas Acre e Tocantins não tinham mortes decorrentes do novo coronavírus, o Ministério da Saúde anunciava a aquisição de 15 mil respiradores mecânicos. Já em 6 de abril, o Acre registrou a

primeira morte por COVID-19, restando apenas Tocantins como estado sem óbito (PRADO et al., 2020; MACEDO, 2020; DUARTE et al., 2020).

No dia 8 de abril, o Ministério da Saúde anunciou investimentos para estados e municípios, como o pagamento de R\$ 1.6 mil por dia em leitos de UTI habilitados para tratamento do novo coronavírus, a distribuição de 870 mil testes, sendo 300 mil doados pela Petrobras e 570 mil pela mineradora Vale, além da compra de 240 milhões de máscaras cirúrgicas. Nesse mesmo dia, o Brasil registrou 133 mortes em 24 horas totalizando 800 óbitos, em um total de 15.927 casos, sendo 2.210 em apenas 24 horas. Entre os mortos, estava um bebê com 4 dias de nascido de Natal (RN) se tornando a vítima mais nova da doença no país (JARDIM et al., 2020; DAUMAS et al., 2020; LIMA et al., 2020).

Em 10 de abril de 2020, o número de mortos teve um aumento de 144% e o Brasil passava a barreira de 1.000 mortos pelo novo coronavírus, Tocantins ainda seguia sem mortos. Nesse dia foi confirmada a morte do adolescente indígena, da etnia Yanomami, Alvanei Xirixana, de 15 anos, que estava internada na UTI do Hospital Geral de Roraima (HGR), sendo a primeira morte de indígena decorrente de COVID-19. Em São Paulo o número de mortos em uma semana foi de 300 pessoas, sendo que o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde apontava que 25% dos óbitos eram pacientes fora do, considerado, grupo de risco. Em 16 de abril, o presidente Jair Bolsonaro exonerou o ministro da saúde, Luiz Henrique Mandetta, nomeando em seu lugar o médico oncologista Nelson Teich. Em 21 de abril, a taxa de letalidade do vírus no Brasil era de 6,3%, com 2.741 óbitos e 43.079 casos. Todos os estados brasileiros já contabilizavam casos e mortes decorrentes da doença (GOESSLER et al., 2020; SILVA, ESTELLITA-LINS, 2021).

No dia 28 de abril, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou a realização de testes rápidos para COVID-19 em farmácias e drogarias, o Brasil atingia 5.017 óbitos e 71.886 casos. Nesse momento, o ministro da Saúde, Nelson Teich, reforçava a importância do isolamento social para reduzir a curva de contaminação e mortes (OLIVEIRA, LUCAS, IQUIAPAZA, 2020; DE AMORIM et al., 2021).

No início de maio de 2020, o Brasil bateu recorde de mortes diárias, com 600 novas mortes em 24 horas. O país registrava 9.897 mortes, ultrapassando, com mais que o dobro de mortes, a China (4.633). Algumas cidades, em vários estados, decretaram *lockdown* para evitar o aumento rápido de casos e mortes, muito em decorrência da superlotação dos hospitais. Em contrapartida, o presidente da república decidiu incluir atividades industriais, construção civil, salão de beleza, academias e barbearias na lista de atividades essenciais. Contudo, estados e municípios, se valeram da prerrogativa de poder se abster da determinação federal, após

entendimento do Supremo Tribunal Federal (STF) (FREIRE et al., 2021; SILVA, FIGUEIREDO FILHO, FERNANDES, 2020).

No dia 13 de maio, o presidente Jair Bolsonaro voltou a defender o uso da Cloroquina no tratamento do novo coronavírus, na véspera o ministro da saúde, Nelson Teich, alertou sobre os efeitos colaterais da substância e sugeriu que o paciente que optasse pelo tratamento deveria assinar um termo de consentimento. Diante dessas controvérsias, em 15 de maio, Nelson Teich pediu demissão do cargo de ministro da saúde, com pouco menos de um mês à frente da pasta. No dia 16 de maio, o Brasil superava a marca de 15 mil mortes, com 233.142 casos de COVID-19, ultrapassando a Itália (224.760) e Espanha (230.698) (RIBEIRO et al., 2021; HENRIQUES, PESSANHA, VASCONCELOS, 2020).

Em 19 de maio de 2020, o Brasil superava a marca de 1.000 mortes diárias. O Ministério da Saúde registrava 1.179 novas mortes pela doença em um dia. Nesse momento, o novo ministro da saúde, o general Eduardo Pazuello, divulgava o protocolo para uso da Cloroquina e da Hidroxicloroquina em casos leves da doença. No entanto, estudos em todo o mundo refutavam a eficácia dessas substâncias no combate à COVID-19. A OMS, inclusive, reforçou que o uso desses medicamentos neste contexto causaria mais efeitos colaterais do que benéficos (SIMÃO et al., 2020; DOS SANTOS et al., 2021).

Vale destacar que a COVID-19 matou mais jovens no Brasil do que em outros países afetados pela pandemia, a situação se mostrou mais grave quando considerado o recorte socioeconômico, já que as classes mais pobres têm mais dificuldade em cumprir as medidas de distanciamento social. A OMS reconhece o Brasil como o país mais afetado pela pandemia entre os países da América do Sul, novamente a entidade fazia críticas ao uso da Cloroquina, diante do novo protocolo do Ministério da Saúde (MENDONÇA et al., 2020; DE QUEIROZ et al., 2020).

Em 27 de maio de 2020, o estado de São Paulo anunciava um plano de reabertura da economia, a retomada gradual aconteceria em regiões que tiveram redução no número de casos, aumento na disponibilidade de leitos hospitalares e obediência ao distanciamento social. Rio de Janeiro, Fortaleza e Manaus também planejavam a reabertura da atividade econômica a partir de 1º de junho. No entanto, naquele momento, a situação em alguns desses estados não era tranquila, sendo São Paulo o líder de casos e óbitos; Rio de Janeiro com cerca de 50 mil casos confirmados, com explosão de mortes em maio. Em paralelo, o estado do Ceará se tornava o terceiro estado em casos e mortes, e passava a ser o epicentro da doença no Nordeste e o Amazonas já tinha sofrido colapso do sistema de saúde e era o quarto no ranking de casos confirmados e óbitos.

O país fechou o mês de maio, ultrapassando 500 mil casos e 29.314 óbitos decorrentes da COVID-19. O Brasil era o 4º no ranking mundial em total de óbitos, ficando atrás apenas de EUA, Reino Unido e Itália, de acordo com Universidade Johns Hopkins. No país, São Paulo seguia na liderança no total de óbitos, com 7.532 mortes (CAVALCANTE, ABREU, 2020; FONTES, OLIVEIRA, SOUZA, 2020; DANTAS et al., 2020).

Em junho de 2020, algumas cidades do Brasil iniciavam a flexibilização das restrições de funcionamento do comércio e mobilidade. A Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) recomendava cautela, alertando sobre uma segunda onda, no início do mês, o país bateu recorde de mortes diárias por COVID-19, contabilizando 1.262 óbitos em 24 horas. Em meados de junho, o Brasil alcançou a marca de 50 mil mortos e mais de 1 milhão de infectados. O governo anunciou parceria com a farmacêutica AstraZeneca e a Universidade Oxford, do Reino Unido, para desenvolvimento e produção de vacinas contra a COVID-19, tecnologia que seria desenvolvida pela fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). O mês se encerrou com 59.594 óbitos, sendo 30.280 casos confirmados nos últimos 30 dias (ORELLANA et al., 2021; FERRARETTO, 2020).

Em julho de 2020, o Brasil alcançou 2.666.298 casos confirmados, tendo uma aceleração nos estados do Centro Oeste, e uma leve queda em partes do Norte e Nordeste, e ultrapassou 90.000 óbitos decorrentes da COVID-19. Em agosto, o Instituto Butantan anunciou a possibilidade de uma vacina ainda para outubro, enquanto isso, na primeira semana do mês, o Brasil contabilizou 3.012.412 casos confirmados e o total de óbitos foi atualizado para 100.477, depois da inclusão de 905 mortes em 24 horas. Na primeira semana de setembro, de acordo com o boletim epidemiológico, o Brasil registrava queda de 11% na média de óbitos, enquanto seguiam os testes com a vacina CoronaVac. Ao final do mês, o número de óbitos acumulados era de 143.952, com um total de 4.810.935 casos confirmados (HELIOTERIO et al., 2020; FERRARETTO, 2020).

Em outubro de 2020, a Anvisa iniciou o registro da vacina Sputnik V, da Rússia. Em relação aos números da pandemia, o Brasil registrava 5,5 milhões de casos, com quedas de 25% dos óbitos e 10% na notificação de novos casos. Em meados de novembro de 2020, o Brasil acumulava 5.863.093 casos e o número de óbitos acumulados era de 165.798. Entretanto, no final do mês, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) detectou uma tendência de aumento nos casos em pelo menos 15 estados brasileiros, após uma semana, esse número passou para 21 estados, em pelo menos 20 deles, a taxa de contágio da COVID-19 estava acima de 1, o que significava que a doença se encontrava sem controle de transmissão. Os dados levaram especialistas a afirmarem que o Brasil estava na segunda onda de contágio. Em paralelo, os fabricantes das

vacinas estimavam que a vacinação em território brasileiro teria início até o fim de janeiro de 2021 (CAMPOS et al., 2020; MOURA et al., 2020).

Na última semana do ano de 2020, as vacinas CoronaVac, Oxford e AstraZeneca entraram na reta final de testes e estavam próximas da liberação para uso emergencial. Um estudo inicial do Ministério da Saúde indicava 194.949 mortes por COVID-19 em 2020 no Brasil. Entretanto, um estudo feito pela Fiocruz mostrou que o número de mortes era 18,2% maior do que o estudo inicial, ou seja, a análise final indicou que foram 230.452 óbitos em 2020 no Brasil pela COVID-19 (CRODA et al., 2020; BRIDI, 2020).

Após as festas de final de ano, em janeiro, o Brasil registrou a terceira maior alta no número de óbitos pelo novo coronavírus, na primeira quinzena, o país atingiu 200 mil mortes, outro recorde foi o número de mortes diárias, sendo 1.841 óbitos em 24 horas, os estados com maior número foram, São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais. O surgimento de variantes do vírus SARS-CoV-2 preocupava especialistas, por serem mais contagiosas, e algumas dessas variantes acabaram chegando ao Brasil em janeiro. Manaus começou a sentir os efeitos da segunda onda de forma mais impactante. Assim, a cidade registrou o aparecimento de uma nova variante, a qual os especialistas acreditam ter tido seu desenvolvimento facilitado pela superlotação em hospitais públicos e privados e a falta de oxigênio. O mês terminou com a aprovação do uso emergencial de duas vacinas, a CoronaVac e a Vacina de Oxford. Com o processo de vacinação funcionando, em fevereiro de 2021, o Brasil registrava 5.756.502 cidadãos com, pelo menos, 1 dose da vacina. Em contrapartida, nesse momento, os óbitos aumentavam, devido ao início da segunda onda e uma taxa ainda muito baixa de pessoas vacinadas, e apenas com uma dose, sendo 1.309 mortes em 24 horas, o número acumulado era de 244.675 óbitos (KERR et al., 2021; BENITO et al., 2021; SEABRA, KARNOPP, STEYER, 2021).

Em março de 2021, os números se agravaram, no dia 9 o país registrou 1.972 mortes em 24 horas, e 70.764 novos casos, o maior desde o início da pandemia, um dia depois (10), o Brasil ultrapassou a marca de 2 mil mortes diárias. No dia 12 de março, o país registrou 2.207 mortes. Nesse mesmo dia, a ANVISA aprovou o uso do antiviral Remdesivir contra a doença. No dia 15 de março, Marcelo Queiroga foi escolhido pelo presidente da república como o novo ministro da saúde, substituindo o general Eduardo Pazuello. O mês de março contribuiu para que o Brasil alcançasse 12.532.634 de casos e 312.299 mortes por COVID-19 desde o começo da pandemia. O início de abril foi extremamente avassalador, sendo que no dia 6, de acordo com o Conass (Conselho Nacional de Secretários da Saúde) foram registradas 4.195 mortes por COVID-19 no país (CARDOSO et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2021).

No dia 26 de abril de 2021, o país já superava todo o ano de 2020 em mortes por COVID-19, nos, até então, 113 dias de 2021 foram registradas 195.949 mortes, contra 194.976 em 289 dias da pandemia em 2020. O mês de abril se tornou o mais letal da pandemia no Brasil, com 67.723 mortes confirmadas, no início do mês chegou a registrar 4 mil mortes diárias (Gráfico 2) e terminou seus 30 dias com a marca de mais de 400.000 óbitos pela doença, e 14.590.678 casos confirmados, o aumento foi devido ao aparecimento de variantes mais infecciosas, assim como, o relaxamento nas medidas que visam diminuir as chances de contágio (KNOD et al., 2021; BENINI, BENINI, 2021).

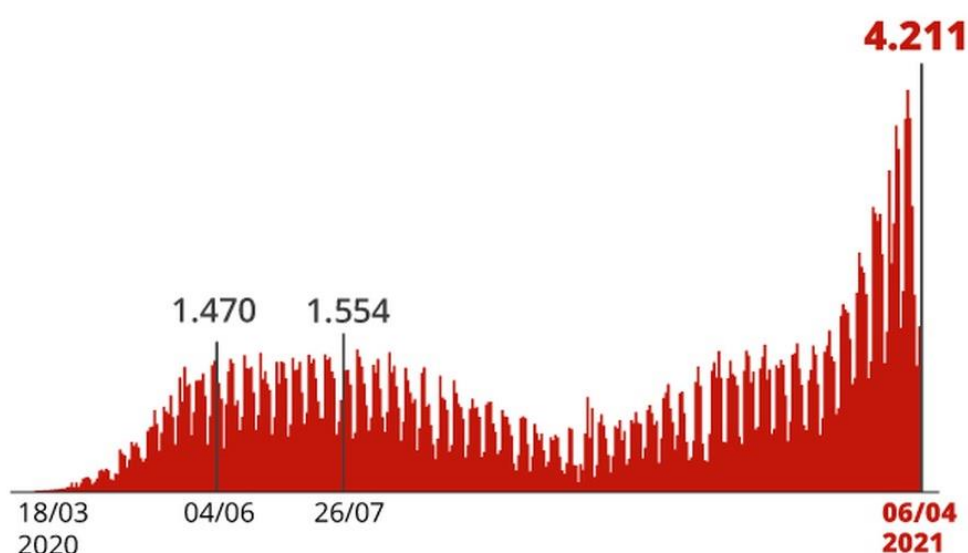


Gráfico 2: Recorde de mortes diárias no Brasil.
Fonte: G1 (2021).

Em maio de 2021, as variantes continuaram a aparecer em alguns estados, um deles foi o Rio de Janeiro, que registrou pela primeira vez a cepa P.1.2, que surgira em Manaus. O processo de imunização seguia bastante lento para obtermos resultados significativos nos números. O mês de maio se tornou o terceiro mês mais letal da pandemia no Brasil, com 59.010 mortes pela doença dentro do mês. Em junho de 2021 as mortes por COVID-19 desaceleraram no comparativo com maio, mas ainda sim houve 55 mil óbitos. Em julho de 2021, o Brasil registrou mais mortes por COVID-19 do que no pior mês de 2020, contabilizando 33.660 contra 32.912 (pio mês em 2020). Assim, 553.272 pessoas já tinham perdido a vida até o fim de julho, com 19.797.516 pessoas contaminadas (NAVECA et al., 2021; FREITAS, GIOVANETTI, ALCANTARA, 2021).

Com o avanço da vacinação, finalmente os números começaram a diminuir. Agosto de 2021 foi o mês com menor número de mortes por COVID-19, sendo contabilizados 24.088 óbitos. Entretanto, a variante delta e a vacinação incompleta, ainda traziam riscos, já que, mesmo reduzindo a taxa, o número de óbitos ainda era muito alto. Já o mês de setembro terminou como o mês com menos mortes por COVID-19 em 2021 no país, com 16.275 vítimas, 5 vezes menor que abril, o mês mais letal. Em números totais, o Brasil registrava 596.800 óbitos, com 21.425.777 casos confirmados. Em outubro, a média móvel de óbitos por COVID-19 teve queda de quase 90% desde o pico da pandemia, muito devido ao avanço na campanha de vacinação. Ao fim de outubro, o Brasil contabilizava 606.293 óbitos, com 21.748.303 casos confirmados (SILVA FILHO et al., 2021; SENHORAS, 2021; DE SOUZA, BUSS, 2021). O Gráfico 03 indica as taxas médias moveis de mortes por COVID-19 no Brasil e a sua relação com a porcentagem de cidadãos vacinados, confirmando uma queda de mortes com o aumento na quantidade de pessoas vacinadas, pelo menos, com uma dose.

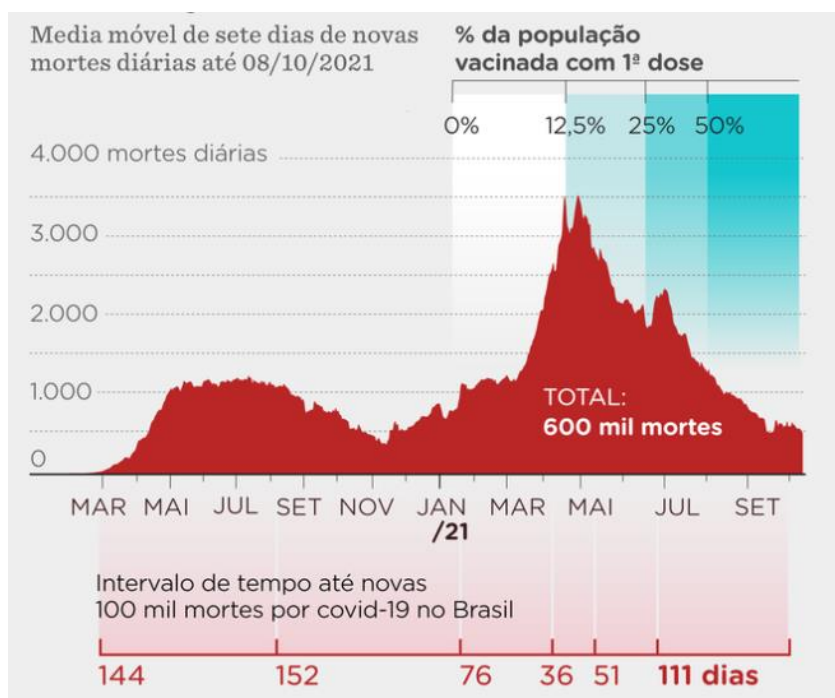


Gráfico 03: mortos por COVID-19 no Brasil, de março de 2020 até início de outubro 2021.

Fonte: Souza; Gomes (2021).

2.1.3. SARS-CoV-2

Os coronavírus fazem parte de uma conhecida família de vírus, responsáveis por infecções respiratórias em seres humanos e em animais. O SARS-CoV-2, também conhecido como novo coronavírus pertence à família Coronaviridae e faz parte do gênero beta-coronavírus. A cepa foi identificada em 2019, e possui características genéticas que a tornam mais transmissível e capaz de causar quadros clínicos mais graves (AHMED et al., 2020; LAUXMANN; SANTUCCI; AUTRÁN-GÓMEZ, 2020; THULER; DE MELO, 2020). Anterior a dezembro de 2019, seis cepas de coronavírus (CoVs) eram conhecidas por infectar humanos e causar doenças respiratórias, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 e HKU1, tratam-se de CoVs que normalmente causam apenas doença respiratória superior leve, com infecções graves raras, ocorrendo geralmente em bebês, crianças pequenas e idosos. Os mais virulentos são o SARS-CoV e MERS-CoV, que podem infectar o trato respiratório inferior e desencadear uma severa condição respiratória em humanos (DE WIT et al., 2016; LEE, HSUEH, 2020; LI et al., 2020).

Eles podem hospedar diversos animais, entre eles, pássaros, ratos, girafas, baleias, morcegos e vários outros animais silvestres, e através desses hospedeiros intermediários, o vírus pode ser transmitido para os humanos e desencadear uma série de problemas de saúde. Alguns estudos indicam a possibilidade do SARS-Cov-2 ter sido transmitido do morcego para o pangolim, que, comprado em um mercado de Wuhan na China, conseguiu infectar o humano e dar início a pandemia. Após conseguir infectar o ser humano, a principal forma de transmissão de humano para humano, é via contato direto com secreções contaminadas, por meio de pequenas gotículas (aerossóis) expelidas ao falar, tossir ou espirrar. Também existe a possibilidade de ser infectado após tocar em um objeto ou superfície onde essas gotículas tenham se depositado e levar as mãos aos olhos, nariz ou boca. Por isso, o uso de máscara, a higienização das mãos com água e sabão ou álcool 70% e as medidas de distanciamento social são fundamentais (DUARTE, 2020; FRANCO; LANDGRAF; PINTO, 2020; LIMA; DE SOUSA; LIMA, 2020).

A transmissão do SARS-CoV-2 se estende do período de incubação do vírus (dois a 14 dias antes do início dos sintomas) até, em média, sete dias após o surgimento do quadro clínico. Além disso, pessoas que não têm sintomas ou apresentam quadros leves (a maioria) são capazes de disseminar a doença sem saber. Os sinais clínicos mais comuns são semelhantes aos de um resfriado: tosse, febre, coriza e dor de garganta. Também é possível haver perda de olfato e de paladar (ageusia), conjuntivite, náuseas, dor de estômago, diarreia, cefaleia e lesões de pele, e

alteração do nível de consciência. Alguns casos evoluem para pneumonia, insuficiência respiratória e até a morte. Indivíduos com Covid-19 devem permanecer em isolamento domiciliar até que estejam completamente restabelecidos e tenham se passado 14 dias do início dos sintomas (ou do resultado de PCR positivo, no caso de assintomáticos). Após esse período, considera-se que não há risco de contágio (GREENHALGH; KOH; CAR, 2020; SCHERER et al., 2020; TESINI, 2020).

O sequenciamento genético do vírus SARS-CoV-2 demonstrou que ele tem mais de 92% de similaridade com um tipo de coronavírus que circula em morcegos. As diferenças genéticas entre ambos se distribuem de forma aleatória, o que indica um processo de evolução natural, provavelmente com um hospedeiro intermediário entre os morcegos e os humanos. Se essas modificações genômicas fossem artificiais não teriam características aleatórias e seriam facilmente detectáveis (DE SOUSA et al., 2021; LIMA; DE SOUSA; LIMA, 2020).

O SARS-CoV-2 possui elevada homologia com o vírus causador do surto de SARS em 2003, o SARS-CoV. O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), cujo material genético é representado por uma única molécula de RNA⁺. Todo o seu genoma contém menos de 30.000 nucleotídeos. Aproximadamente 29 proteínas virais diferentes são identificadas, entre elas, as mais relevantes são a glicoproteína de pico, reconhecida como proteína S (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 (CHEN et al., 2020; SALVATORE et al, 2020; ELFIKY, 2021).

O SARS-CoV-2 é considerado um vírus de tipo RNA mensageiro que, ao ser percorrido por ribossomos celulares, induz a produção de proteínas virais. Outra característica desse tipo de RNA é a presença da enzima replicase (RNA polimerase), a qual acompanha o vírus ou é produzida pela célula infectada, quando então a produção de uma molécula de RNA negativo (RNA⁻) ocorre a partir da molécula de RNA⁺, típica do vírus. A molécula de RNA⁻ é transitória e, a partir dela, são produzidas inúmeras moléculas de RNA⁺ que são idênticas ao RNA⁺ original. Portanto, a molécula transitória de RNA⁻ serve como modelo para a produção de moléculas de RNA⁺; cada uma delas descenderá do vírus que infectou a célula; esses descendentes parasitarão a célula e se produzirão no interior dela (CHEN et al., 2020; ELFIKY, 2021; FIUZA et al., 2020; UZUNIAN, 2020). A estrutura viral é destacada na Figura 2.

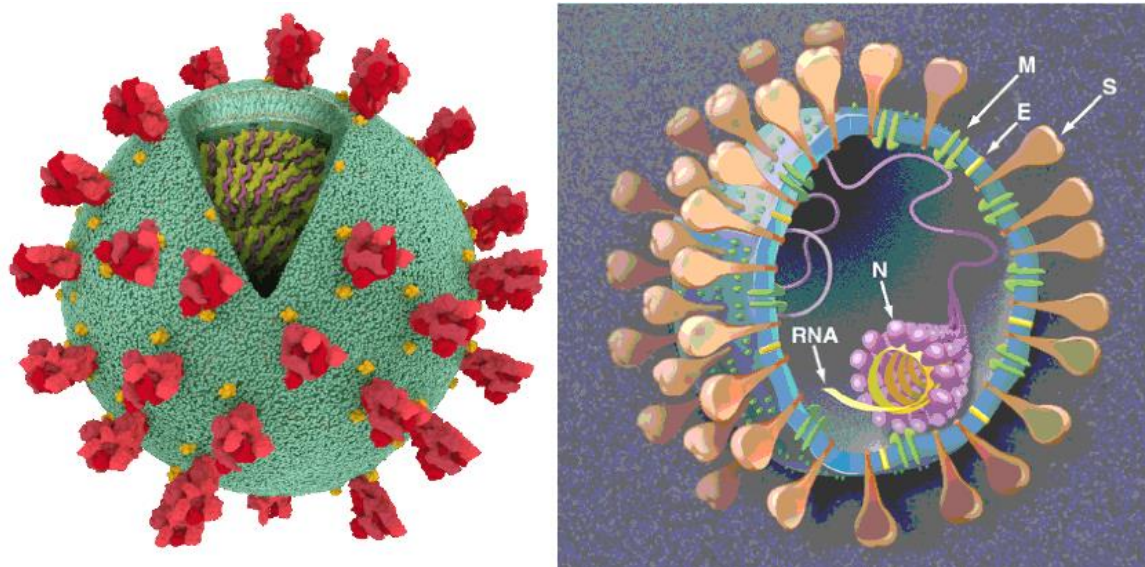


Figura 2: Estrutura do SARS-Cov-2. M: membrana lipídica; S: espícula de contato do vírus com receptores celulares; E: envoltório glicoproteico; RNA+: material genético viral; N: capsídeo proteico.

Fonte: (UZUNIAN, 2020).

A síntese das novas moléculas de RNA+, ocorre no interior das estruturas vesiculares celulares, denominadas endossomos, eles se organizam assim que o RNA+ viral penetra o meio intracelular. A produção das proteínas virais, por sua vez, ocorre com a participação de ribossomos ligados ao retículo endoplasmático rugoso na presença do complexo de Golgi, onde ocorre a montagem dos vírions (chamados assim porque ainda não são realmente vírus). A ligação do vírus com a célula-alvo ocorre por meio da proteína S, que interage com os receptores celulares, esse processo se assemelha a um “pendrive”, com uma” unidade USB integrada”. (BRANDÃO et al., 2020; UZUNIAN, 2020). A Figura 3 apresenta a proteína S (spike).

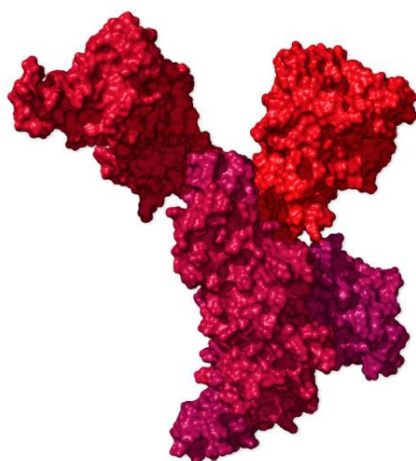


Figura 3: Proteína S (spike), responsável pela ligação do vírus à célula hospedeira.

Fonte: (UZUNIAN, 2020).

A proteína S (spike) entra em contato com o receptor celular proteico, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (Figura 4), presente principalmente nas células pulmonares. Com a ligação de ambas as proteínas, o vírus pode invadir a célula (UZUNIAN, 2020; XIAO; SAKAGAMI; MIWA, 2020).



Figura 4: União entre a proteína S e o receptor da ACE2 (amarela).
Fonte: (UZUNIAN, 2020).

Após a fusão proteica entre o vírus e o receptor ACE2, ocorre a fusão entre as membranas lipídicas viral celular. Assim, o vírus ganha o interior da célula (Figuras 5 e 6) (UZUNIAN, 2020; XIAO; SAKAGAMI; MIWA, 2020).

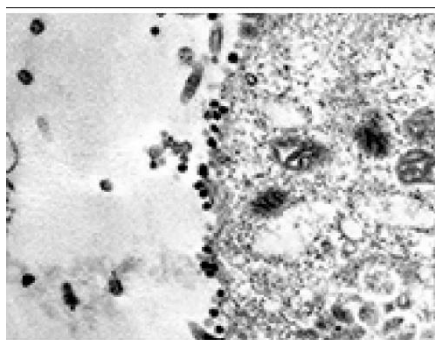


FIGURA 5: Adesão do vírus à membrana celular.
Fonte: (UZUNIAN, 2020).

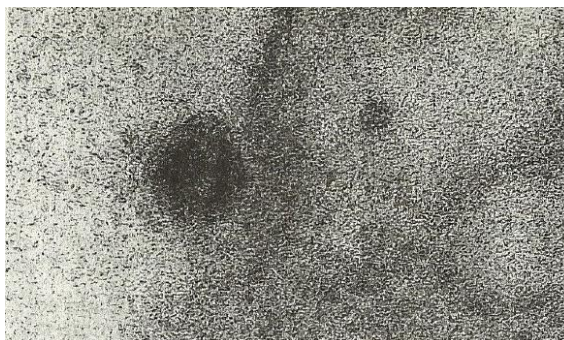


Figura 6: Vírus internalizado na célula hospedeira.
Fonte: (UZUNIAN, 2020).

Após a introdução do material genético viral na célula hospedeira, o endossomo (vesícula celular) é formado. Posteriormente, as moléculas de RNA⁺ são produzidas dentro dos endossomos e liberadas para que a síntese das proteínas virais ocorra. A produção de novas moléculas de RNA⁺ (Figura 7) virais ocorre nos endossomos graças às enzimas replicases, já existentes no vírus ingressante (UZUNIAN, 2020; XIAO; SAKAGAMI; MIWA, 2020; TORRES, 2021).

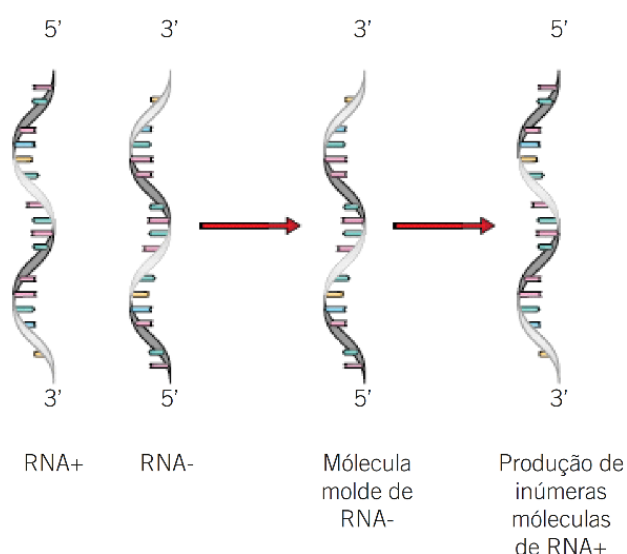


Figura 07: Replicação de RNA⁺ a partir de RNA⁻.
Fonte: (UZUNIAN, 2020).

A molécula de RNA⁻ atua como modelo para a produção de inúmeras cópias de RNA⁺, que serão componentes do material genético dos descendentes do vírus que invadiu a célula. Com as proteínas virais já produzidas, ocorre a montagem dos vírions pela inclusão das moléculas de RNA⁺ em capsídeos proteicos. À medida que se aproximam da membrana plasmática celular, já totalmente desgastada, os vírions com seus capsídeos e espículas proteicas são envolvidos por uma bicamada lipídica, originada da membrana plasmática da célula hospedeira, que se abre ao final do processo, liberando grande quantidade de vírus para o exterior da célula. Alguns trabalhos científicos indicam a existência de outra proteína viral, a ORF7, ela pode desencadear apoptose nas células infectadas, o que pode contribuir para os danos que a COVID-19 causa nas células infectadas, por exemplo, dos alvéolos pulmonares (LIMA; DE SOUSA; LIMA, 2020; LIMA; DE REZENDE, 2020; DE SOUZA et al., 2021).

Para ganhar o interior das células hospedeiras, o SARS-CoV-2 depende de uma serina protease chamada TMPRSS2, que possui a capacidade de clivar e ativar a proteína S, permitindo que o vírus se ligue ao receptor da ACE2. A ação da serina protease favorece a adesão do vírus à membrana plasmática celular. O mesilato de nafamostatato é uma substância geralmente utilizada no tratamento de pancreatite aguda e outras doenças que levam à formação de coágulos sanguíneos. O mesilato atua sobre a proteína da membrana TMPRSS2, bloqueando sua ação, dificultando a entrada do vírus na célula. Os tratamentos aplicados até o momento, dependem fundamentalmente dos sintomas apresentados pelo paciente, sendo classificados como assintomáticos, sintomas leves, moderados ou graves. Ainda não existe medicação que atue diretamente nos vírus SARS-CoV-2 (ASSELTA et al., 2020; HOU et al., 2020; STOPSACK et al., 2020).

2.2. TESTES COM OUTROS MEDICAMENTOS

Ainda não há tratamento 100% eficaz para casos graves e com risco de vida de COVID-19 (HAMMERSCHMIDT, 2020; VENTURA et al., 2020). Embora já haja a produção e aplicação de vacinas, levou-se um tempo entre os primeiros passos até a aplicação no braço da população. Enquanto isso, o novo coronavírus foi vitimando pessoas em todo mundo, por isso, principalmente, nos primeiros meses de pandemia, foram testados alguns medicamentos, buscando atender, de forma emergencial, às necessidades de tratamento para os casos existentes (principalmente os graves), com intuito de reduzir o número de mortes. Entre esses medicamentos estão a Ivermectina, Cloroquina e Hidroxicloroquina, Remdesivir e Azitromicina.

Vale destacar que, diferentemente do início da pandemia, hoje se sabe que nenhum desses medicamentos tem eficácia contra a COVID-19, e que o uso desses coloca em risco as pessoas, pois cria uma falsa sensação de segurança nos contaminados, que deixam para procurar o serviço de saúde apenas quando o quadro se intensifica, além da falsa impressão de imunidade, fazendo com que as pessoas se sintam seguras e abandonem os cuidados não farmacológicos que devem tomar para evitar que se contaminem e que espalhem o SARS-CoV-2 (SILVA; FERRAZ, 2020; MELO et al., 2021; PINTO; MIRANDA; CASTRO, 2021).

Há uma preocupação entre os especialistas, acerca do incentivo para uso de medicamentos sem eficácia comprovada cientificamente contra COVID-19. A combinação de hidroxicloroquina e azitromicina foi muito utilizada por prescrição médica, e há relatos de

peessoas que apresentaram arritmia cardíaca. Órgãos de saúde de todo o mundo condenam o uso de remédios sem eficácia comprovada para COVID-19. Infelizmente, Ivermectina, Cloroquina e Hidroxicloroquina, Remdesivir e Azitromicina não possuem nenhuma comprovação de eficácia efetiva para tratar a doença (SIMÃO et al., 2020; SOARES et al., 2021; PATRÌ; FABBROCINI, 2020).

2.2.1. Ivermectina

O aumento na procura de ivermectina nas farmácias durante a pandemia, foi devido a esse antiparasitário apresentar inicialmente atividade inibitória *in vitro* quando aplicadas doses elevadas em ensaios laboratoriais contra o coronavírus associado a COVID-19. A partir desses achados, muitos pesquisadores iniciaram diversos estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados ou observacionais, acumulando uma série de resultados que permitissem destrinchar a possível ação desse medicamento no tratamento da COVID-19. Devido a divulgação na mídia desses resultados precoces, inúmeros médicos passaram a prescrever empiricamente a ivermectina (CHACCOUR et al., 2020; GUPTA; SAHOO; SINGH, 2020; KHAN et al., 2020).

Atualmente, as evidências sobre a eficácia e segurança da ivermectina para tratamento da COVID-19 são conflitantes. No estudo *in vitro*, as células infectadas com o vírus SARS-CoV-2 foram expostas a 5µM de ivermectina em 48 horas e foi observada uma redução de 5.000 vezes na carga de RNA viral em comparação ao grupo controle. Esse foi o primeiro estudo para avaliar o efeito antiviral da ivermectina contra COVID-19 *in vitro*. O estudo demonstrou que a droga tem efeitos antivirais, ao inibir o receptor α / β da importina (IMP), responsável pela transmissão de proteínas virais para o núcleo da célula hospedeira. Entretanto, foram necessárias altas concentrações de ivermectina para conseguir combater a multiplicação do vírus. Assim, as doses *in vivo* necessárias para obtenção de uma concentração semelhante à do estudo, seria de cem vezes a dose usual segura para o tratamento em humanos, se tornando altamente tóxico. Além disso, os estudos *in vitro* não podem ser diretamente relacionados para o uso em seres humanos, pois o comportamento da substância em células isoladas pode ser diferente do observado em organismos vivos (GUPTA; SAHOO; SINGH, 2020; KHAN et al., 2020; SCHMITH; ZHOU; LOHMER, 2020).

Em outro estudo foram testados 238 pacientes com ivermectina, 300 µg/kg por 5 dias, e outros 238 pacientes com placebo e regime de uso semelhante. Os tratamentos eram em casos de COVID-19 leve (domiciliar ou hospitalizado), com aparecimento de sintomas nos últimos 7

dias. Os resultados indicaram que o medicamento não fez efeito na maioria dos pacientes, muitos chegaram à óbito ou foram hospitalizados com a evolução da doença (LESCANO, PINTO, 2020; DA SILVA et al., 2021; PANDEY et al., 2020).

Dezenas de outros estudos, foram desenvolvidos para testar a eficácia da ivermectina. Entretanto, quando comparada a ivermectina ao placebo não se observa diferenças significativas de hospitalização ou mortes. Portanto, não há evidência consistente disponível que suporte o uso de ivermectina, seja em pacientes sob risco de COVID-19 ou em pacientes com doença leve. A utilização dessa droga de forma desenfreada, acabou intoxicando muitas pessoas, causando efeitos colaterais graves, como confusão mental, falta de coordenação motora e em alguns casos, convulsões. Em casos mais graves ocorreu hepatite medicamentosa, devido ao uso da ivermectina por períodos longos e doses acima das recomendadas. Geralmente, este medicamento é prescrito em dose única, apenas em casos excepcionais se indica um tratamento por mais tempo, não ultrapassando três dias (LESCANO; PINTO, 2020; PANDEY et al., 2020; DA SILVA et al., 2021).

2.2.2. Cloroquina (CQ) e Hidroxicloroquina (HCQ)

A busca por um tratamento ou prevenção medicamentosa levou os cientistas a testarem outros medicamentos, que mesmo antes de evidências científicas, foram bastante utilizados durante a pandemia. Foi o caso da Cloroquina (CQ) e do Sulfato de Hidroxicloroquina (HCQ), medicamentos projetados para o tratamento de lúpus e malária. O principal desafio nos estudos é conseguir replicar os resultados *in vitro* em organismos humanos (*in vivo*) (PAOLAZZI, 2019; IMOTO et al., 2020; MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020).

Estudos pré-clínicos iniciais indicaram efeitos profiláticos de ambas as medicações contra SARS-CoV-2, ao inibir a replicação viral. Entretanto, estudos mais abrangentes e *in vivo* são necessários para que, diante dos novos resultados, se conclua se há ou não eficácia comprovada. Outro estudo *in vitro* com CQ e HCQ, envolveu linhagem de células de uma espécie de macaco africano, e mostrou que HCQ foi mais potente que CQ na atuação contra o vírus SARS-CoV-2. Outro estudo também *in vitro*, realizado por um grupo de pesquisadores da China, mostrou que os efeitos antivirais da HCQ pareciam ser menos potentes que os da CQ, contradizendo o estudo anterior (IMOTO et al., 2020; RIBEIRO et al., 2021; SOUZA, 2021).

Em outros estudos que utilizaram HCQ, que duraram, em média, duas a oito semanas, não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com

HCQ e o controle, nem em quadros leves da doença. Além disso, o uso da HCQ profilática aumentou o risco de eventos adversos em 12% comparando com o controle (BRUM; ANDRADE, 2021; LIMA et al., 2021; NEDEL; ANTÔNIO; RODRIGUES FILHO, 2021).

Embora no início os resultados pré-clínicos se mostrassem promissores e eram vistos com entusiasmo, como potencial terapia para infecção pelo SARS-CoV-2, vale lembrar que havia poucos estudos, a maioria em andamento e com o avanço das pesquisas, a comunidade científica além de demonstrar a ineficácia da CQ e HCQ para tratamento da COVID-19, ainda alertou sobre os efeitos colaterais do uso indiscriminado desses medicamentos, como, por exemplo, problemas hepáticos. Uma possível relação do aumento de problemas hepáticos com o uso indiscriminado desses medicamentos pode ser observada no aumento do número de novos indivíduos na lista de espera para transplante de fígado, sendo que a maioria desses novos integrantes foram acometidos pela COVID-19 e haviam recebido prescrições de medicamentos como Cloroquina e Hidroxicloroquina (MANZATO et al., 2020; MENDEL et al., 2021). Em julho de 2021, a OMS afirmou ter encerrado em definitivo o estudo com Cloroquina e Hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19, devido aos resultados alcançados com as inúmeras pesquisas realizadas, confirmando a ineficácia de ambos e suas relações com problemas hepáticos (SELF et al., 2020; SKIPPER et al., 2020; RAJASINGHAM et al., 2021).

2.2.3. Remdesivir

Ao passo em que a pandemia avançava no mundo, a necessidade e o desejo de algum medicamento para a cura aumentava, ou seja, algo que atacasse diretamente o vírus e reduzisse a expressão da lesão pulmonar provocada por ele (AL-TAWFIQ; AL-HOMOUD; MEMISH, 2020). O Remdesivir foi a primeira droga aprovada por autoridades norte-americanas para ser usada no tratamento contra COVID-19, sem ser em caráter experimental, o que levantou uma esperança quanto ao uso do medicamento, mesmo sendo de custo muito elevado. O medicamento gerou resultados promissores em estudos com animais para a Síndrome Respiratória no Oriente Médio (Mers-CoV) e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (Sars), que também são causadas por coronavírus. Estudos nos EUA mostraram resultados positivos no tratamento para a COVID-19. No entanto, ainda não está claro em qual fase da doença o medicamento deve ser utilizado. No Brasil, a Anvisa afirmou que está em contato com a empresa para acompanhar a evolução dos estudos. O Remdesivir tem uso hospitalar e não é vendido em farmácias e não possui registro no Brasil (AL-TAWFIQ; AL-HOMOUD; MEMISH, 2020; BEIGEL et al., 2020; HILLAKER et al., 2020).

Com o avanço de estudos acerca do Remdesivir e a utilização dele em humanos com COVID-19, foi percebido que em adultos hospitalizados o medicamento obteve pouco ou nenhum efeito nas mortes e internações em relação ao placebo ou com outros cuidados habituais. Além disso, alguns dados geraram incertezas sobre melhora ou piora no estado clínico dos pacientes. Em outro levantamento, à nível global, com 7.452 pessoas hospitalizadas com COVID-19, onde 3.886 foram tratadas com Remdesivir, foi observado que o medicamento não influenciou ou teve pouca influência na diferença da taxa de mortes. Em relação ao tempo de oxigenação suplementar, não ficou claro se a droga diminuiu ou aumentou, assim como, em pacientes com ventilação mecânica invasiva. Já em relação aos efeitos adversos, há poucas evidências que o Remdesivir cause algum efeito indesejado ou comprometimento sério da qualidade de vida em qualquer nível (CAO; DENG; DAI, 2020; JORGENSEN; KEBRIAEI; DRESSER, 2020; SILVA; RICCI JÚNIOR, 2020).

Em estudos mais recentes, o Remdesivir testado em pacientes não hospitalizados e com alto risco de progressão da doença, reduziu em 87% as chances de internação e morte, apenas aplicado por via intravenosa, segundo o fabricante, Gilead Sciences. O estudo foi realizado com 562 pacientes divididos igualmente entre os que receberam o medicamento ou placebo (SOUZA et al., 2020). Durante três dias, os pacientes receberam a aplicação de Remdesivir, o índice de progressão da doença depois de 21 dias, foi de 0,7%, e o índice de consultas médicas reduziu em 81%. Já o grupo placebo apresentou 5,3% de pessoas que precisaram ser internadas. Entretanto, o estudo é experimental, e a segurança e eficácia para esse fim ainda não foi comprovada por nenhuma agência reguladora global, por conta do alto número de estudos conflitantes. Sendo assim, é de suma importância, a conclusão de vários estudos para termos uma literatura mais robusta e consolidada sobre o uso do Remdesivir, por isso, a indicação da droga, é desaconselhada pela OMS (KO et al., 2020; PRUIJSSERS et al., 2020; SOUZA et al., 2020).

2.2.4. Azitromicina

A azitromicina é um antibiótico que pertence à família dos macrolídeos, usado em uma ampla variedade de doenças bacterianas, além de sua atividade antibacteriana, ele apresenta atividades antivirais e imunomoduladoras que podem ser de interesse em infecções virais, incluindo COVID-19. A azitromicina apresentou, *in vitro*, uma atividade contra o SARS-CoV-2, atuando em diferentes pontos do ciclo viral, suas propriedades imunomoduladoras incluíram a capacidade de diminuir a produção de citocinas, manter a integridade das células epiteliais e

prevenir a fibrose pulmonar. O uso da azitromicina, foi associado a uma redução na mortalidade e reduziu dias de ventilação em outras infecções virais (FALAVIGNA et al., 2020; MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020).

Já *in vivo*, um estudo foi realizado em 57 centros de pesquisas no Brasil. Para se inscrever no estudo, os pacientes deveriam ter COVID-19, suspeita ou confirmada, e um dos critérios de gravidade, como, uso de O₂ suplementar > 4l/min, uso de cânula nasal em alto fluxo ou uso de ventilação mecânica, invasiva ou não invasiva. Após 15 dias da randomização, foram analisados apenas os pacientes com teste positivo para COVID-19. Assim, dos 447 pacientes que participaram do estudo, 397 possuíam confirmação da doença, dos quais, 214 foram inscritos no grupo azitromicina e 183 no grupo controle. Nas primeiras análises, o grupo azitromicina não apresentou diferença significativa para o controle. Quando adicionada a azitromicina ao tratamento padrão com Hidroxicloroquina também não houve melhora do estado clínico do paciente com COVID-19 (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020; FARIAS; SANTOS; DAMASCENO, 2021).

Outra pesquisa contou com pacientes acima de 18 anos, que precisaram ser hospitalizados com COVID-19, os voluntários foram tratados com azitromicina em doses diárias, após o período de análise, de junho de 2020 a janeiro de 2021, foi concluído que não houve nenhum avanço naqueles que receberam a droga. Em contrapartida, foram observados efeitos indesejados como distúrbios cardíacos, incluindo taquicardia ventricular. Vale destacar que, a bula do medicamento alerta sobre alteração na repolarização cardíaca e intervalo QT prolongados (ACEVEDO et al., 2020; WU et al., 2020).

Em outro estudo conduzido pela Universidade de Oxford, foram testadas diversas intervenções para o tratamento da COVID-19, entre elas o uso de azitromicina. Os pacientes tinham 50 anos ou mais, com comorbidades, estes foram randomizados em dois grupos, 526 pacientes no grupo que recebeu azitromicina 500mg uma vez ao dia por 3 dias, e 862 pacientes no grupo que recebeu apenas cuidado usual. As taxas de hospitalização foram de 3% do grupo que recebeu azitromicina e 3% do grupo controle, e não houve mortes em nenhum dos grupos de estudo. Assim, não foram identificadas evidências científicas que demonstrem que o uso de azitromicina proporciona claros benefícios clínicos aos pacientes com COVID-19, quando comparado ao cuidado padrão. Foram levados em consideração, o tempo de recuperação, prevenção e duração de hospitalização, dias livres de ventilação mecânica, tempo até alta hospitalar e mortalidade (ATALLAH et al., 2020; RIBEIRO et al., 2021).

Os resultados mostram que, a azitromicina não deve ser usada rotineiramente no contexto de suspeita nem confirmação de casos de COVID-19, visto que, as evidências de seu

uso ainda são escassas e sem nenhuma eficácia comprovada em estudos *in vivo*. Mesmo sendo o segundo medicamento mais prescrito para tratamento da doença, a droga não resultou em melhora do estado clínico do paciente, não demonstrou nenhum efeito benéfico no estado de saúde (ESCOBAR et al., 2020; PRESTES et al., 2021).

2.3. TRATAMENTO À BASE DE VENENO DA SERPENTE JARARACUÇU

2.3.1. Caracterização do Veneno

Atualmente no mundo, existem cerca de 2.900 espécies de serpentes catalogadas (aproximadamente, 10% do total de catalogadas em todo o mundo), distribuídas em 465 gêneros e 20 famílias, das quais 410 espécies são venenosas. No Brasil, temos representantes de 9 famílias, 75 gêneros e 321 espécies, sendo 69 venenosas, das quais 32 pertencem ao gênero *Bothrops*. As serpentes da família Viperidae (gêneros *Bothrops* e *Crotalus*), são as que apresentam o mais alto grau de especialização no aparelho venenífero, complexo sistema de produção e armazenamento de veneno (AZEVEDO et al., 2019).

A *Bothrops jararacuçu* (Lacerda, 1884) apresenta cabeça triangular coberta com pequenas escamas que são diferentes das escamas quilhadas que cobrem o restante do corpo, possuem pupilas verticais que indicam uma melhor adaptação à visão noturna. Além disso, possui fosseta loreal, estrutura localizada entre os olhos e as narinas, que tem a função de termo recepção auxiliando na caça em ambientes escuros. Possui também um aparelho inoculador de veneno constituído por presas localizadas na região anterior da cavidade bucal, ligadas à glândula principal do veneno, conectada a um músculo compressor que comprime a glândula, impulsionando veneno que passa que através do tubo de condução (ducto primário) do veneno e do canal do veneno (ducto secundário) passa pela glândula acessória e chega até a extremidade da presa, sua dentição é solenóglifa, retráteis, localizados na parte anterior do maxilar superior, estes dentes são projetados para fora durante o ataque, agravando muito as consequências da picada. O maxilar é móvel, na parte interna da boca há a glote, pequenos dentes na mandíbula e uma mímica bifurcada, que se esconde na bainha da língua, como indica a (AZEVEDO et al., 2019; GOMES et al., 2020).

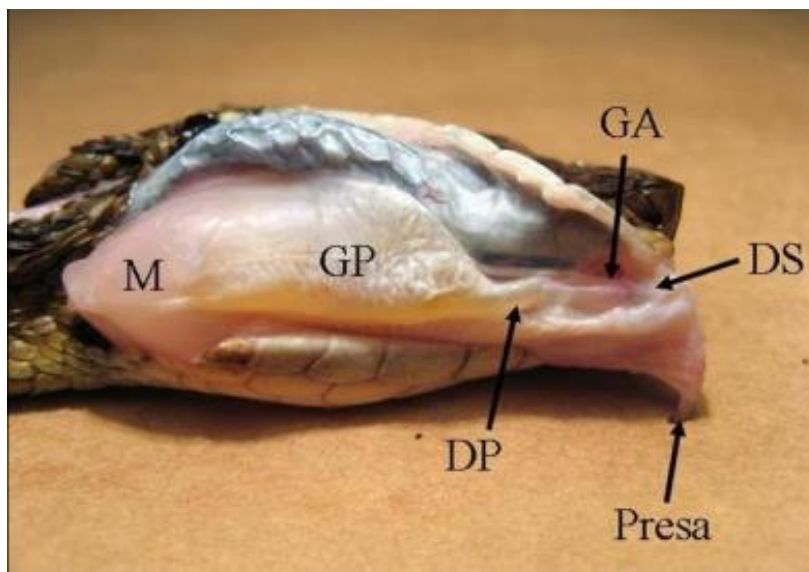


Figura 8: aparelho glandular da serpente *Bothrops jararacuçu* (Lacerda, 1884). Músculo compressor de veneno (M), glândula principal (GP), ducto primário (DP), glândula acessória (GA), ducto secundário (DS).

Fonte: LUNA (2013).

Os venenos de serpente, são misturas complexas de proteínas, que possuem uma grande variedade de atividades biológicas, essas moléculas compreendem cerca de 90 a 95% do peso seco do veneno, incluindo várias enzimas, toxinas não enzimáticas e proteínas não tóxicas. Os principais componentes químicos presentes nos venenos do gênero *Bothrops* (jararaca) (Figura 9) são: metaloproteinasas, serinoproteases, fosfolipases, desintegrinas, miotoxinas e neurotoxinas (COSTA et al., 2019; GOETTEN et al., 2020; DE CASTRO; SANTOS; CARDOSO, 2021).



Figura 09: *Bothrops Jararacuçu* (Lacerda, 1884).

Fonte: Fontes (2021).

As metaloproteínases são hidrolases do tipo endopeptidases que dependem da ligação com um metal, geralmente o zinco, em seu sítio catalítico para a manifestação das atividades enzimáticas. Além disso, são responsáveis pela mionecrose no local da picada, hemorragias e reações inflamatórias. Elas são classificadas em quatro grupos, conforme seus domínios estruturais: P-I, P-II, P-III e P-IV. O grupo P-I apresenta somente o domínio metaloprotease, com cerca de 24 KDa de massa molecular e pouca ou nenhuma atividade hemorrágica. O grupo P-II apresenta além do domínio metaloprotease, o domínio desintegrina. O grupo P-III é considerado como o de maior atividade hemorrágica, apresentando domínio tipo desintegrina e um domínio rico em cisteína e finalmente, o grupo P-IV com os domínios tipo desintegrina, rico em cisteína e lectina tipo-C. Estas enzimas são os principais fatores hemorrágicos causadores dos efeitos provocados pelo veneno e por isso, são geralmente chamados de fatores hemorrágicos. O mecanismo pelo qual a hemorragia é desencadeada no local da picada, tem participação de dois eventos que parecem estar fortemente relacionados, a degradação enzimática da membrana basal e o efeito direto sobre as células endoteliais dos capilares (CUNHA; MARTINS, 2012; COSTA et al., 2019; AGUIAR et al., 2020; GOETTEN et al., 2020; RAMOS et al., 2020).

As serinoproteases são enzimas capazes de hidrolisar ligações peptídicas utilizando mecanismos covalentes de catálise, através de uma tríade de resíduos formada por histidina, ácido aspártico e serina (His, Asp e Ser). A organização desses resíduos em uma conformação espacial gera um sítio catalítico muito bem caracterizado, que define esse grupo de proteases. Apresentam diversas ações no organismo dos seres vivos como o auxílio no processo de digestão de proteínas da dieta alimentar, funções em algumas vias de sinalização, diferenciação e desenvolvimento celular e participação da cascata de coagulação. As serinoproteases presentes no veneno botrópico, são caracterizadas como enzimas que tem atividade do tipo trombina e de maneira geral afetam a cascata de coagulação pela ativação dos componentes sanguíneos envolvidos nesse processo, fibrinólise e agregação plaquetária e também pela degradação proteolítica das células, causando um desequilíbrio no sistema hemostático da presa. De maneira resumida, a trombina libera os fibrinopeptídeos A e B do fibrinogênio convertendo a fibrina. A trombina também intervém no processo hemostático, agindo como ativadora de componentes da cascata de coagulação (AUADA; LEBRUN, 2013; GUIMARÃES et al., 2014; MACHADO et al., 2015; AGUIAR et al., 2020; RAMOS et al., 2020).

Já as fosfolipases (PLA2), são proteínas importantes em uma série de atividades celulares, hidrolisando fosfolipídeos de membrana, gerando precursores de mensageiros como prostaglandinas, tromboxanas, leucotrienos e outros importantes mediadores de fenômenos fisiológicos envolvidos, principalmente, em processos inflamatórios. As PLA2 iniciam a cascata inflamatória pelo aumento da permeabilidade microvascular com recrutamento de leucócitos para os tecidos e liberação de mediadores inflamatórios, iniciando distúrbios inflamatórios locais e sistêmicos em humanos. As PLA2 modificam a microviscosidade da fase lipídica da bicamada hidrofóbica de membranas, afetando a atividade funcional de enzimas ligadas à membrana. Assim, apresentam diversos efeitos fisiológicos como neurotoxicidade, miotoxicidade, hipotensão e hemorragia interna, atividade antiplaquetária, anticoagulante e inflamatória, mas nem todas as fosfolipases apresentam todos esses efeitos. Além disso, catalisam a hidrólise na ligação 2-acil éster de fosfolipídios, liberando como produtos os lisofosfolipídios e ácidos graxos livres. Esse processo resulta na liberação do ácido araquidônico, precursor de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, iniciando uma série de reações inflamatórias (AUADA; LEBRUN, 2013; COLETTI; SOARES, 2021; SILVEIRA et al., 2021).

As desintegrinas são peptídeos de baixo peso molecular, que se ligam às integrinas (proteínas de superfície celular responsáveis pela proliferação, diferenciação e ativação celular). Com isso, as desintegrinas bloqueiam as integrinas para se ligarem a outras células, podendo bloquear o principal receptor de fibrinogênio mediador da agregação plaquetária induzida por colágeno e por adenosina difosfato (VIVAS; INGA; YARLEQUÉ, 2012; DE ARAUJO; NUNES; IEMMA, 2018).

Os outros componentes químicos são, Miotoxinas e Neurotoxinas, dessa forma, a mionecrose presente na picada pode ser causa direta da ação de PLA2 miotóxicas em membranas plasmáticas das células musculares ou causa indireta da ação de metaloproteinases hemorrágicas que degeneram vasos e causam isquemia. Elas desorganizam os fosfolipídeos e induzem o influxo de Ca^{2+} agindo na membrana sarcoplasmática. As neurotoxinas presentes são responsáveis pelos efeitos no sistema nervoso central. A principal ação das neurotoxinas é a capacidade de bloqueio da transmissão neural, pela ligação competitiva, com os receptores pós-sinápticos das membranas do músculo esquelético e neurônios, impedindo a transmissão neuromuscular e causando morte por asfixia. Além disso, apresentam bloqueadores altamente potentes dos canais de potássio nos neurônios (VIVAS; INGA; YARLEQUÉ, 2012; ARIAS, 2015; PEREIRA, 2017).

2.3.2. Tratamento da Covid-19: resultados e perspectivas

De acordo com pesquisadores brasileiros, uma molécula encontrada no veneno da *Bothrops jararacuçu* (Lacerda, 1884) inibiu em 75% a replicação do SARS-CoV-2 em células de macaco. Trata-se de um peptídeo capaz de se conectar a enzima do PLPro do SARS-CoV-2, vital para o processo de replicação viral. O peptídeo já é conhecido por suas qualidades antibacterianas e pode ser sintetizado em laboratório (Figura 10), dispensando a captura ou a criação da serpente para a obtenção desse. Inicialmente, os efeitos não foram promissores, porém, após algumas mudanças na estrutura química da molécula, sintetizada no laboratório, sua atividade antiviral foi aumentando até inibir em 75% a capacidade do vírus se multiplicar nas células hospedeiras. A eficiência foi testada no Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da USP, em São Paulo, onde há uma amostra isolada do vírus (SANTOS, 2020; FREIRE et al., 2021).

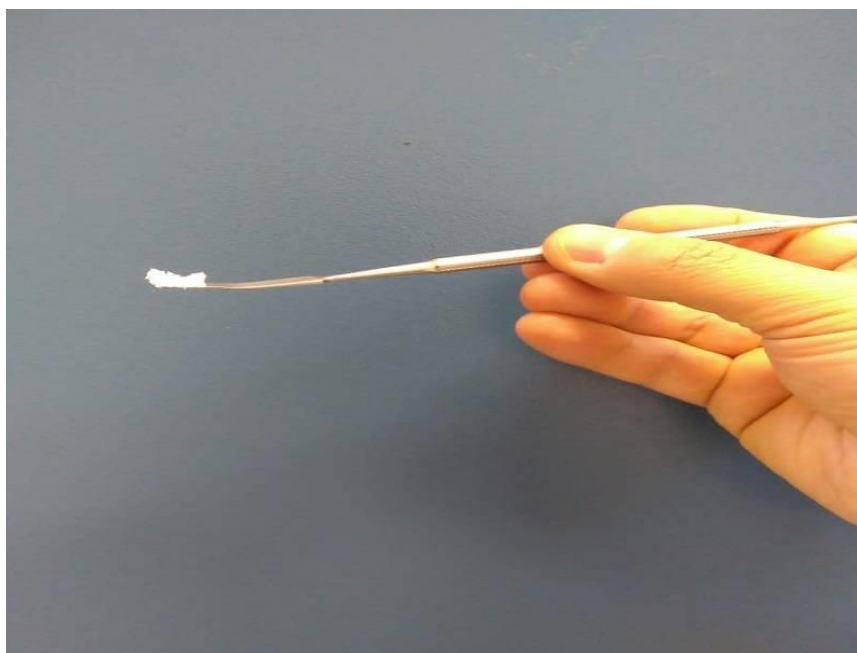


Figura 10: Peptídeo que inibe a replicação do SARS-CoV-2.
Fonte: Fontes (2021).

Um dos focos do estudo é a criação de um possível medicamento com o composto descoberto, pois ao desacelerar a replicação do vírus da COVID-19, haveria mais tempo para o organismo criar os anticorpos necessários para resistir à doença. O grande desafio para a criação

do fármaco, é garantir que ele seja eficiente contra o SARS-CoV-2, e ao mesmo tempo, não gere reações adversas no paciente. Porém, o estudo ainda está em andamento e necessita de mais resultados, mas já se observou que o peptídeo impede a replicação ou multiplicação das partículas virais. Destaca-se a importância de o peptídeo não ser tóxico para as células, e, paralelamente diminui as potencialidades de replicação do vírus (MUKHERJEE et al., 2021; BAI; ZHONG; GAO, 2021).

A Bothropstoxina-I (BthTX-I) é uma miotoxina isolada do veneno de *Bothrops jararacuçu* (Lacerda, 1884), homóloga à Fosfolipase A₂ (PLA₂). Os peptídeos derivados da região C-terminal, incluindo o p-BthTX-I e seu dímero ligado por dissulfeto foram sintetizados e mostraram considerável atividade antimicrobiana contra cepas de bactérias gram-positivas e gram-negativas. O produto de degradação do soro obtido a partir deste peptídeo, des-Lys, Lys – (p-BthTX-I)₂, mostrou maior atividade antimicrobiana do que o dímero ligado por dissulfeto. Os pesquisadores destacam que, mediante esse potencial biológico, esses peptídeos poderiam ser moléculas extremamente atrativas para o desenvolvimento de terapias para doenças infecciosas, entre elas, a COVID-19, já que o peptídeo (Figura 11) interage e bloqueia a PLPro, uma das enzimas responsáveis pela replicação do SARS-CoV-2. Destaca-se que, por enquanto, todas as variantes do novo coronavírus possuem a PLPro, com isso, a tendência é que a molécula da serpente mantenha sua eficácia contra diferentes mutações virais (SANTOS FILHO et al., 2017; SANTOS, 2020; FREIRE et al., 2021).

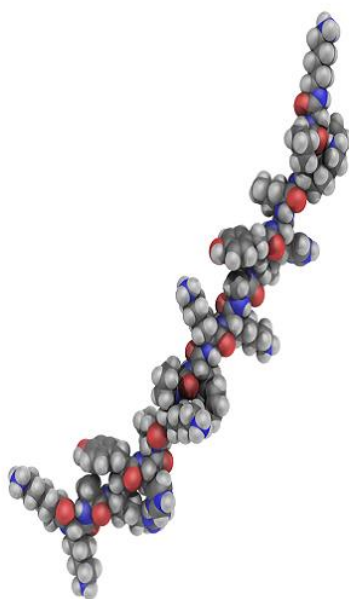


Figura 11: Peptídeo do veneno da serpente *Bothrops jararacuçu*.
Fonte: Fontes (2021).

Um ensaio de triagem foi desenvolvido para avaliar os efeitos de possíveis inibidores na infecção e citotoxicidade em células infectadas com um isolado de SARS-CoV-2. No ensaio, células de macaco cultivadas em laboratório receberam o peptídeo e após uma hora o vírus foi adicionado na cultura. Após 48 h, os pesquisadores avaliaram a taxa de redução da replicação viral. Na segunda etapa do estudo, os pesquisadores identificaram mecanismos de ação do peptídeo da serpente, o composto foi testado especificamente contra a enzima PLPro. As próximas etapas do estudo têm como objetivos testar dosagens diferentes e identificar a eficiência do peptídeo, assim como, tornar o estudo mais robusto e avançar para a etapa pré-clínica (CARVALHO; SIROIS; FERNANDES, 2021; SANTOS FILHO et al., 2017; FREIRE et al., 2021).

Foi observada uma variabilidade substancial nas taxas de infecção durante a padronização do ensaio. A variação nas taxas de infecção, está relacionada ao nível de expressão de TMPRSS2 nas células de macaco, o TMPRSS2 é o receptor molecular que o vírus usa para preparar a proteína S (Spike). Devido a limitação no ensaio foram utilizados os medicamentos cloroquina (CQ, $EC_{50} = 7 \mu M$; $CC_{50} = 76 \mu M$) e brequinar (BREQ, $EC_{50} = 0,4 \mu M$; $CC_{50} > 10 \mu M$) como controles positivos, pois essas drogas mostram atividade antiviral seletiva em células *in vitro*, confirmadas por RT-qPCR, além disso, o peptídeo Hylin a1 (Hy-a1), uma toxina de rã *Hypsiboas albopunctatus* (Autor, ano?), foi adicionado ao estudo como um controle positivo alternativo para a inibição e citotoxicidade ($EC_{50} = 4 \mu M$; $CC_{50} = 81 \mu M$). Foram analisadas as atividades inibitórias do (p-BthTX-I) 2k e análogos, inclusive um derivado tetramérico, um isômero D e uma série de análogos projetados com base na estratégia de varredura de alanina, com o intuito de verificar a contribuição de resíduos à atividade antiviral. Os peptídeos, mostraram inibição da infecção viral em média de 4 a 70% a $100 \mu M$. Posteriormente, foram avaliados os valores de CE_{50} do (p-BthTX-I) 2k e análogos. O peptídeo natural, ou seja, (p-BthTX-I) 2 K ($EC_{50} = 65 \mu M$), A8 ($EC_{50} = 67 \mu M$), e o análogo tetramérico (A11, $EC_{50} = 51 \mu M$) mostraram potência inibitória praticamente igual (Figura 12) (SANTOS FILHO et al., 2017; FREIRE et al., 2021; PIVA et al., 2021; SANTOS, 2020).

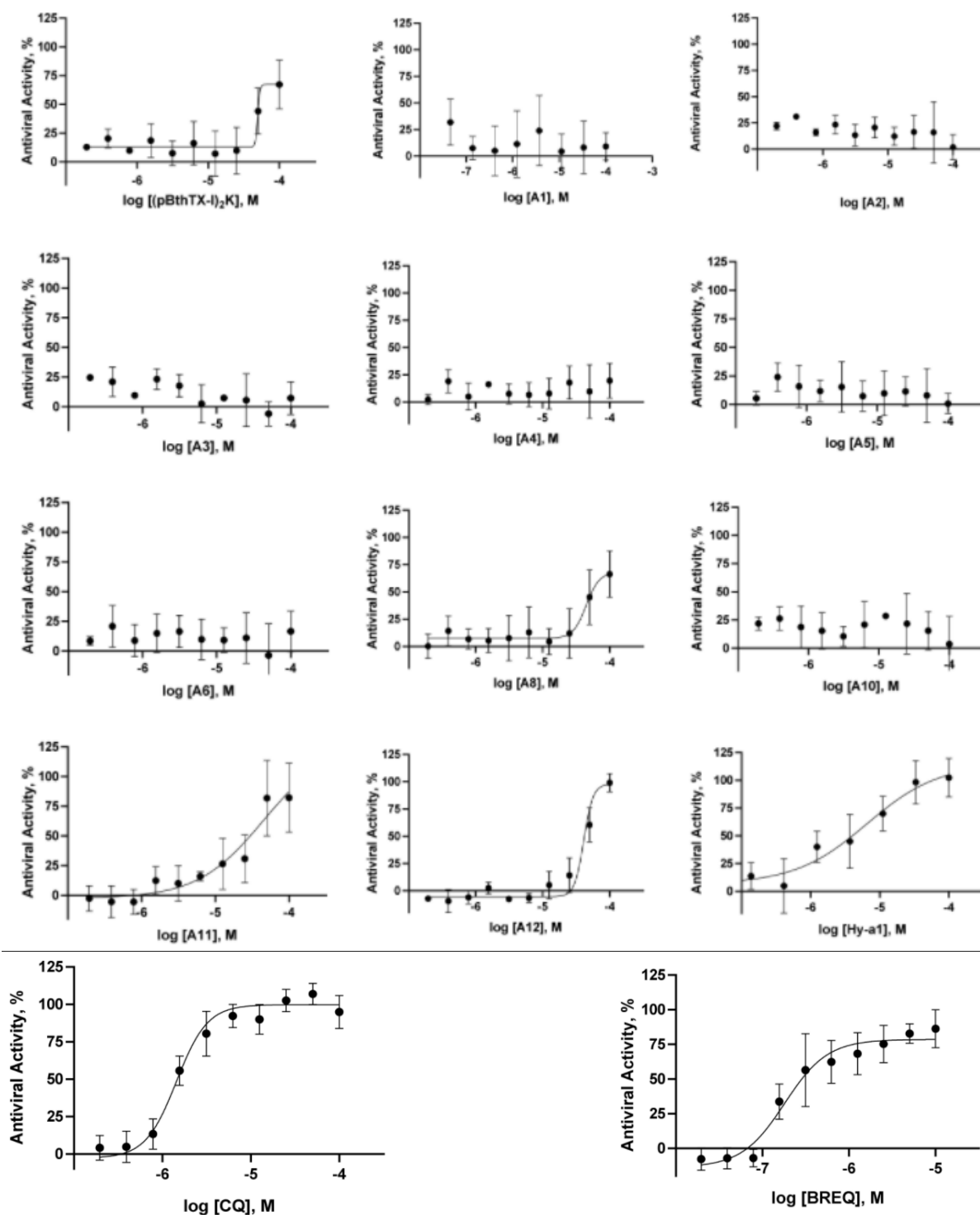


Figura 12: Curvas de concentração-resposta antiviral de SARS-CoV-2 para os peptídeos (pBthTX-I)₂K, A1 - 6, A8 e A10 - 12 (Hy-a1), cloroquina (CQ) e brequinar (BREQ) foram usados como controles positivos para inibição. Os embutidos CE₅₀ valores dos inibidores ativos são a média de duas experiências independentes.

Fonte: Freire et al. (2021).

Em outros testes foi projetado um peptídeo tetramérico, contendo a Lys₂ Lys (k 2 k) como um núcleo dendrimérico, para melhorar a atividade biológica. A dimerização do (BthTX-I) aumentou a sua atividade antimicrobiana. Entretanto, no ensaio com SARS-CoV-2, o análogo tetramérico mostrou potência inibitória bem semelhante a (p-BthTX-I) 2 k, isso indica que o núcleo dendrimérico teve pouco impacto na propriedade inibitória do peptídeo natural. O D isômero peptídeo (A12, CE₅₀ = 28 µM) indicou um pequeno aumento na atividade antiviral dentro da série. É importante notar que a atividade citotóxica do (p-BthTX-I) 2K e análogos de Ala foram baixos mesmo à concentração mais alta testada (CC₅₀ > 100 µM), exceto para o análogo tetramérica (A11), que mostrou um efeito citotóxico na baixa gama micromolar (CC₅₀ = 2 µM). Em suma, os derivados (p-BthTX-I) 2K, A8 e A12 mostraram atividade antiviral e seletiva promissora (SANTOS FILHO et al., 2017; FREIRE et al., 2021; SANTOS, 2020; PIVA et al., 2021).

Na busca por identificar um alvo molecular para (pBthTX-I) 2 k e atividade antiviral analógica e com base em um estudo anterior, sobre peptídeos como inibidores de proteases virais, foram avaliados os efeitos inibitórios dos peptídeos sintéticos contra MPro e PLPro proteases de SARS-CoV-2. Os peptídeos não mostraram efeitos detectáveis na atividade MPro (IC₅₀ > 10 µM), (pBthTX-I) 2 K e os análogos diminuíram consideravelmente a atividade PLPro a 10 µM (> 95% de redução). As substituições sistemáticas de aminoácidos foram focadas na substituição de cada resíduo carregado positivamente (A1, A2, A4, A6 e A8) ou aromático (A3, A5 e A10) do peptídeo principal. A toxina Hy-a1 foi adicionada ao estudo como um controle para investigar a interação inespecífica com o PLPro. Hy-a1 apresentou inibição fraca da atividade PLPro (13% de inibição a 10 µM), demonstrando que a enzima não foi sujeita a inibição inespecífica (FREIRE et al., 2021; SINIAVIN et al., 2021).

Para uma investigação aprofundada das propriedades de ligação dos peptídeos a PLPro, foram selecionados inibidores representativos (pBthTX-I) 2 K, A1 - 6, A11 e A12) para análises de termoforese em microescala (MST). Neste ensaio, o movimento das moléculas em um gradiente de temperatura foi monitorado por uma sonda fluorescente ligada covalentemente à proteína, o uso da fluorescência se dá para detectar o gradiente de temperatura de acordo com as afinidades de ligação entre a proteína e as pequenas moléculas sob investigação. Essa estratégia corrobora que um dos mecanismos de ação subjacentes à atividade inibitória da SARS-CoV-2 pode ser via inibição da PLPro. (pBthTX-I) analógico 2 k bloqueia a entrada do substrato em direção à fenda catalítica de protease. Para entender o determinante estrutural subjacente à atividade inibitória dos peptídeos foi selecionado o peptídeo natural (pBthTX-I) 2 K como um composto representativo da série e modelado seu modo de ligação a PLPro de

SARS-CoV-2 (Figura 13). A enzima específica, reconhece e cliva LXGG para liberar as proteínas virais nsp1, nsp2 e nsp3. Em divergência com o MPro, o PLPro reconhece uma maior diversidade de substratos (FREIRE et al., 2021; LEÓN et al., 2021; SINIAVIN et al., 2021).

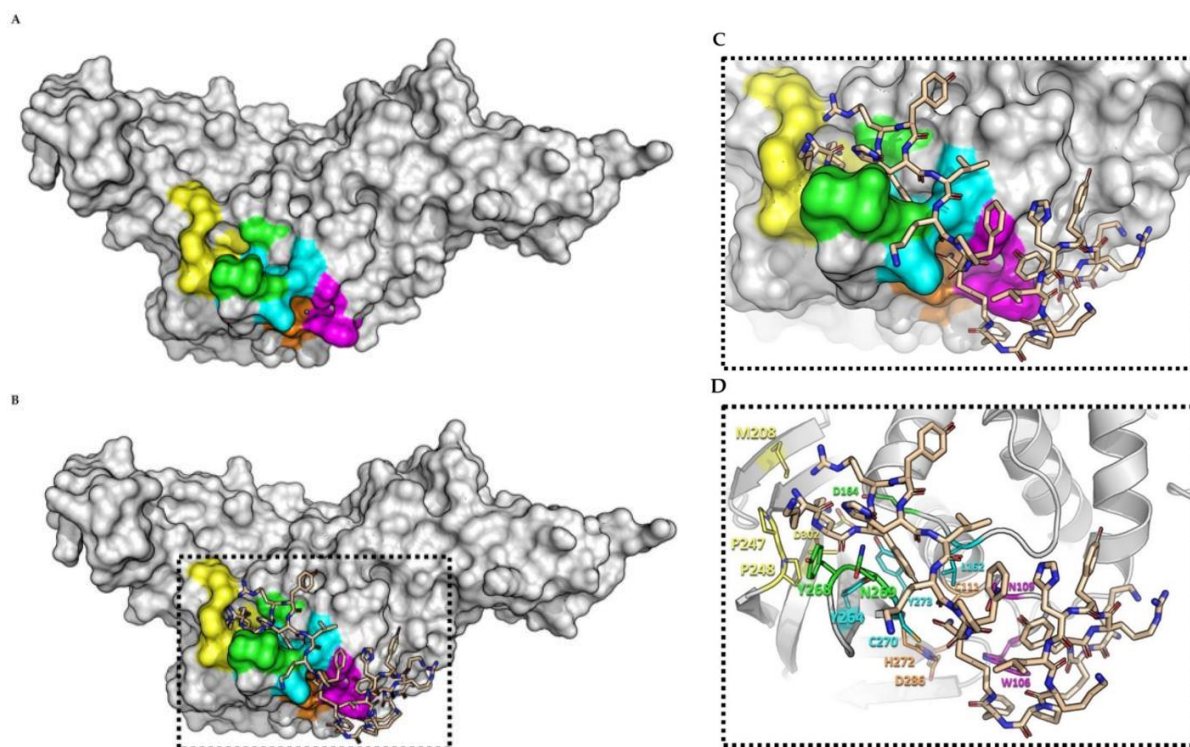


Figura 13: (A) Modelo cristalográfico SARS-CoV-2 PLPro, são indicados os resíduos catalíticos (laranja) e os subsítios S2 (ciano), S3 (verde), S4 (amarelo) e orifício de oxiânion (magenta). (B) Modo de ligação classificado no topo de (pBthTX-I)₂ K (palitos de trigo) no sítio de ligação SARS-CoV-2 PLPro. (C) Visão aproximada do modelo de superfície de Conolly da estrutura SARS-CoV-2 PLPro em complexo com (pBthTX-I)₂ K (energia de ligação = -5,2 kcal / mol). (D) Visão detalhada de (pBthTX-I)₂ K ligado a SARS-CoV-2 PLPro local catalítico (os resíduos de subsítios são coloridos como em (A)).

Fonte: Freire et al. (2021).

O tipo de ligação indica que (pBthTX-I)₂ K e seus análogos possivelmente bloqueiam a entrada do substrato para a fenda catalítica da protease, inibindo assim a atividade catalítica da enzima. Isso sugere que, a cooperatividade observada dentro da PLPro podem ser dirigidos por contribuição entrópica na ligação ou estabilização que envolvem as proteínas que têm afinidades aprimoradas com os ligantes. Sendo assim, nos estudos, o inibidor mostrou muita liberdade, tornando favorável às ligações. Assim, (pBthTX-I)₂ K e A3, A5, A6, A8, A11, e A12 análogos mostraram potências inibitórias afins contra PLPro, a hipótese é que isto pode ser devido à presença de muitas ligações flexíveis na estrutura do peptídeo. Estes resultados sugerem que as cinco primeiras poses previstas para (pBthTX-I)₂ K mostraram modos de

ligação ligeiramente diferentes para PLPro. Consequentemente, a flexibilidade estrutural dos peptídeos permitiu poses de ligação alternativas que compensaram as perdas de energia de ligação causadas pela substituição de Ala (FREIRE et al., 2021; LEÓN et al., 2021; SHAHID; SHAHZAD-UL-HUSSAN, 2021; SINIAVIN et al., 2021).

A utilização do peptídeo dimérico não tóxico da bothropstoxina-I (pBthTX-I)₂ K e seus análogos, demonstraram que estes são ativos contra a SARS-CoV-2, os peptídeos ativos apresentaram atividade antiviral satisfatória (Figura 14), além disso, baixo efeito citotóxico e índices de seletividade interessantes. Vale ressaltar que, os análogos de peptídeo mostraram potências inibitórias contra o SARS-CoV-2 PLPro na mesma faixa de atividade observada no ensaio fenotípico, isso indica que a protease poderia ser um dos alvos moleculares subjacentes à atividade antiviral. Os achados nesse estudo, representam um recurso muito valioso na exploração de novas moléculas como protótipos para avançar na descoberta e desenvolvimento de drogas contra infecções por SARS-CoV-2 (FREIRE et al., 2021; LEITE et al., 2021).

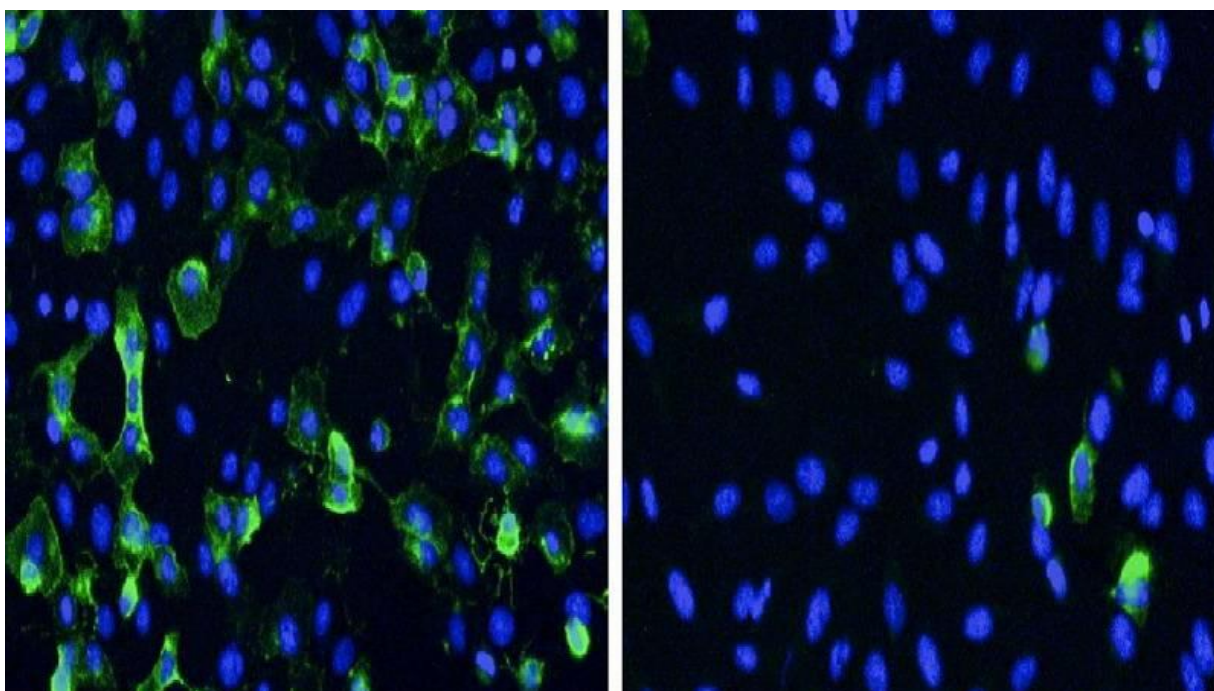


Figura 14: imagem à esquerda mostra células (em azul) infectadas pelo coronavírus (em verde), sem nenhum tipo de tratamento: Já a imagem da direita retrata as células que foram tratadas com o peptídeo, mostrando claramente a menor replicação viral na cultura.

Fonte: Fontes (2021).

3. CONCLUSÃO

A pandemia de COVID-19, também conhecida como pandemia do novo coronavírus, é uma pandemia em curso que desafiou e desafia autoridades sanitárias em todo o mundo. Uma doença que surgiu na China e se disseminou por todo o mundo. A OMS, com a ajuda da mídia e jornais, buscou orientar a população global desde o início, sobre a doença, em relação a sintomas, formas de contágio, prevenção e risco à saúde.

A pandemia resultou em instabilidade social, impactando em conduções diferentes dos líderes das nações. Em vários lugares houve a replicação de notícias falsas para sustentar o fluxo de pessoas. No Brasil, as fakes News continuam sendo espalhadas, e pela rapidez e amplitude na disseminação, o país foi um dos mais afetados pela pandemia, junto com os EUA. No Brasil, as notícias falsas colaboraram com a superlotação nos hospitais e, conseqüentemente, falta de oxigênio, induzindo as aglomerações e questionamentos sobre recomendações de especialistas.

O vírus causador da pandemia de COVID-19, é o SARS-CoV-2 também conhecido como novo coronavírus, pertence à família Coronaviridae juntamente com o SARS-CoV e o MERS-CoV, responsável por infecções respiratórias em seres humanos e em animais. A nova cepa identificada em 2019 foi a que causou a pandemia da COVID-19, a qual possui algumas características genéticas que a tornam mais transmissível e capaz de causar quadros mais graves.

Mediante emergência global, pesquisadores de todo o mundo começaram a busca intensa por medicamentos para o tratamento da doença, testando medicamentos como, ivermectina, cloroquina, hidroxicloroquina, remdesivir, azitromicina e outros, obtiveram bons resultados iniciais *in vitro*. Entretanto, os testes *in vivo* não obtiveram êxito, ou seja, nenhuma mudança significativa em relação a mortes, internações ou casos graves.

Um tratamento promissor, em fase inicial, está utilizando o veneno da serpente brasileira *Bothrops jararacuçu* (Autor, ano). De acordo com os pesquisadores, uma molécula encontrada no veneno da serpente, inibiu em quantidades significativas a replicação do SARS-CoV-2 em células de macaco, ou seja, *in vivo*. Os pesquisadores decidiram testar o composto do veneno, por ele já ter uma ação antimicrobiana conhecida e ser um peptídeo que não apresenta toxicidade para as células humanas. O peptídeo apresentou atividade contra o SARS-CoV-2, bloqueando a enzima PLPro do coronavírus, responsável pela replicação viral, e,

possivelmente, também inibirá a replicação de qualquer variante do vírus que possua essa enzima.

Ainda há necessidade de se testar a eficiência do peptídeo em diferentes dosagens, para se observar a dosagem que possa ocorrer citotoxicidade. Além de testar outros alvos nos quais o peptídeo pode agir. O objetivo final é a produção de um medicamento que iniba a replicação viral de modo eficaz e que, ao mesmo tempo, não tenha efeitos adversos graves.

4. REFERÊNCIAS

ACEVEDO, Kelly Chacón et al. Eficacia y seguridad de la cloroquina, la hidroxiclороquina y la azitromicina en pacientes con COVID-19. Resumen de evidencia. **Revista Colombiana de Nefrología**, v. 7, p. 21-41, 2020.

AGUIAR, Weslei da Silva et al. Ontogenetic study of Bothrops jararacussu venom composition reveals distinct profiles. **Toxicon**, v. 186, p. 67-77, 2020.

AHMED, Muhammad Umer et al. Neurological manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): a review. **Frontiers in neurology**, v. 11, p. 518, 2020.

ALENCAR, Eline Silva; ARAÚJO, Maria Hananda Silva; CARVALHO, Aluísio Vasconcelos de. Acidentes por animais peçonhentos no município de Guaraí (TO) no período de 2015-2017. **Medicus**, v. 1, n. 1, p. 10-21, 2019.

AL-TAWFIQ, Jaffar A.; AL-HOMOUD, Ali H.; MEMISH, Ziad A. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. **Travel medicine and infectious disease**, v. 34, p. 101615, 2020.

AL-TAWFIQ, Jaffar A.; AL-HOMOUD, Ali H.; MEMISH, Ziad A. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. **Travel medicine and infectious disease**, v. 34, p. 101615, 2020.

APUKE, Oberiri Destiny; OMAR, Bahiyah. Fake news and COVID-19: modelling the predictors of fake news sharing among social media users. **Telematics and Informatics**, v. 56, p. 101475, 2021.

AQUINO, Estela ML et al. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 2423-2446, 2020.

ARIAS, Silvia Posada. Epidemiological, Clinical and Treatment Aspects Related to Snakebites in Dogs and Cats. **Revista de Medicina Veterinaria**, n. 30, p. 151-167, 2015.

ARIZA, Adriana Moreno et al. Comportamiento adoptado en América Latina debido al Covid-19. **Boletín De Innovación, Logística Y Operaciones**, v. 2, n. 1, p. 107-115, 2020.

ASSELTA, Rosanna et al. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. **Aging (Albany NY)**, v. 12, n. 11, p. 10087, 2020.

ATALLAH, A. N. et al. intervenção com cloroquina/hidroxiclороquina com ou sem azitromicina para covid-19 (sars-cov 2): sinopse baseada em evidências. **Revista diagnóstico e tratamento**, v. 25, n. 2, p. 01-07, 2020.

AUADA, Aline Vivian Vatti; LEBRUN, Ivo. Obtenção de peptídeos bioativos (criptídeos) pela ação da tripsina e serinoproteases do veneno de Bothrops jararaca sobre substratos endógenos. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online)**, v. 10, n. 115, p. 47-48, 2013.

AZEVEDO, Fernanda Van Petten de Vasconcelos et al. Antitumor and antimetastatic effects of PLA2-BthTX-II from Bothrops jararacussu venom on human breast cancer cells. **International journal of biological macromolecules**, v. 135, p. 261-273, 2019.

BAI, Chongzhi; ZHONG, Qiming; GAO, George Fu. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. **Science China Life Sciences**, p. 1-15, 2021.

BARBOSA, Isabelle Ribeiro et al. Incidência e mortalidade por COVID-19 na população idosa brasileira e sua relação com indicadores contextuais: um estudo ecológico. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 23, 2020.

BARBOSA, Sarah Maria Bacurau et al. Negacionismo e Covid-19: impactos do pseudocientificismo na prática clínica e social. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 8, p. 85501-85507, 2021.

BARRETO, Mauricio Lima et al. O que é urgente e necessário para subsidiar as políticas de enfrentamento da pandemia de COVID-19 no Brasil? **Revista Brasileira de Epidemiologia [online]**. v. 23, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-549720200032>>.

BARROSO, Bárbara Iansã de Lima et al. A saúde do trabalhador em tempos de COVID-19: reflexões sobre saúde, segurança e terapia ocupacional. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 28, p. 1093-1102, 2020.

BEIGEL, John H. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. **New England Journal of Medicine**, 2020.

BENINI, Sandra Medina; BENINI, Elisângela Medina. "A Gestão Pública de Tupã/SP para o enfrentamento da pandemia do Covid-19." **Revista Científica ANAP Brasil** 14.32. 2021.

BENITO, Linconl Agudo Oliveira et al. Variantes do vírus SARS-COV-2 causadoras da COVID-19 no Brasil. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 10, n. 1, p. 205-219, 2021.

BEZERRA, Anselmo César Vasconcelos et al. Fatores associados ao comportamento da população durante o isolamento social na pandemia de COVID-19. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 2411-2421, 2020.

BRANDÃO, Simone Cristina Soares et al. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 2020.

BRIDI, Maria Aparecida. A pandemia Covid-19: crise e deterioração do mercado de trabalho no Brasil. **Estudos avançados**, v. 34, p. 141-165, 2020.

BRUM, Juliane Oliveira; ANDRADE, Vera Regina Medeiros; SILVA, Caroline Martins da. HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA E AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA COVID-19: REVISÃO DA LITERATURA. In: **Congresso Internacional em Saúde**. 2021.

BURRER, Sherry L. et al. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** 2020;69(15):477-481. Published 2020 Apr 17. doi:10.15585/mmwr.mm6915e6

CAMPOS, Laize Aparecida Nunes Lopes et al. Coronavírus: impacto das políticas públicas na prevenção contra a disseminação do SARS COV 2 no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 97184-97198, 2020.

CAO, Yu-chen; DENG, Qi-xin; DAI, Shi-xue. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. **Travel medicine and infectious disease**, v. 35, p. 101647, 2020.

CARDOSO, Maria Filomena Passos Teixeira et al. A pandemia por COVID-19 e as atitudes dos enfermeiros frente à morte. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 29, 2021.

CARDOSO, Rosilene Ferreira et al. COVID-19: Um desafio epidemiológico. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e32110716313-e32110716313, 2021.

CARNEIRO-GOETTEN, Jessica Ohana Lemes et al. Neutrophils activated by BJcuL, a C-type lectin isolated from *Bothrops jararacussu* venom, decrease the invasion potential of neuroblastoma SK-N-SH cells in vitro. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 26, 2020.

CARVALHO, Patricia Ribeiro de; SIROIS, Pierre; FERNANDES, Patricia Dias. The role of kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in COVID-19 infection. **Peptides**, v. 135, p. 170428, 2021.

CASACA, Maria Carolina Guimarães et al. Comparação de dados de infecções e mortes pelo novo Coronavírus de diferentes países do mundo com os dados brasileiros desde o primeiro infectado até o final da primeira quinzena de abril de 2020. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 3434-3454, 2020.

CASTRO, Thiago Luis Aguayo de; SANTOS, Maria do Socorro Mascarenhas; CARDOSO, Claudia Andrea Lima. EXTRATOS AQUOSOS DE *Casearia sylvestris* SWARTZ: UMA REVISÃO. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 2, n. 4, p. e24260-e24260, 2021.

CAVALCANTE, João Roberto et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

CAVALCANTE, João Roberto; ABREU, Ariane de Jesus Lopes de. COVID-19 no município do Rio de Janeiro: análise espacial da ocorrência dos primeiros casos e óbitos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2020204, 2020.

CEYLAN, Zeynep. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. **The Science of the total environment**. vol. 729, 2020. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138817.

CHACCOUR, Carlos et al. Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 102, n. 6, p. 1156, 2020.

CHEN, Yifei et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 7, p. 833-840, 2020.

COLETTI, Ana Alices Teixeira; SOARES, Andreimar Martins. ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO BIOQUÍMICA DE TOXINAS DO VENENO DE SERPENTE BOTHROPS JARARACUSSU COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIMALÁRIA. **Reunião Científica**, n. XI, 2021.

COSTA, Aline Cristine Valle. O PODER DE POLÍCIA E AS MEDIDAS DE ISOLAMENTO SOCIAL DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19 NO BRASIL. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 7, p. 497-508, 2021.

COSTA, Jaqueline Sérgio da et al. Covid-19 no Sistema Prisional Brasileiro: da indiferença como política à política de morte. **Psicologia & Sociedade**, v. 32, 2020.

COSTA, Juliana Alves et al. Implicações cardiovasculares em pacientes infectados com Covid-19 e a importância do isolamento social para reduzir a disseminação da doença. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 834-838, 2020.

COSTA, Tássia R. et al. Kinetic investigations and stability studies of two Bothrops L-amino acid oxidases. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 24, 2019.

COUTO, Cecília de Freitas Vieira et al. A pandemia da covid-19 e os impactos para a mobilidade urbana. In: **34º Congresso de Pesquisa e Ensino em Transporte da ANPET. Anais. Fortaleza**. 2020.

CRODA, Julio et al. COVID-19 in Brazil: advantages of a socialized unified health system and preparation to contain cases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.

CUNHA, E. M.; MARTINS, Otávio Augusto. Principais compostos químicos presentes nos venenos de cobras dos gêneros Bothrops e Crotalus—Uma Revisão. **Revista Eletrônica de educação e ciência**, v. 2, n. 2, p. 21-26, 2012.

CVOED. Disponível em: < Aviso: Información sobre una nueva infección por coronavirus. cvoed. Cidade do México, 2020.> Acessado em: 30 nov. 2021.

DAGNINO, Ricardo et al. Monitoramento do Coronavírus (Covid-19) nos municípios do Rio Grande do Sul, Brasil. **SocArXiv** <https://doi.org/10.31235/osf.io/3uqn5> (March 28), 2020.

DANTAS, Guilherme et al. The impact of COVID-19 partial lockdown on the air quality of the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Science of the total environment**, v. 729, p. 139085, 2020.

DAUMAS, Regina Paiva et al. O papel da atenção primária na rede de atenção à saúde no Brasil: limites e possibilidades no enfrentamento da COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00104120, 2020.

DE AMORIM, Michelle Bruna Correia et al. Aspectos farmacológicos, terapias propostas e cuidados farmacêuticos no contexto da COVID-19. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 2, 2021.

DE ARAUJO, Heloisa Sobreiro Selistre; NUNES, Ana Carolina Caetano; IEMMA, Mônica Rosas da Costa. Prospecção e produção recombinante de proteínas ligantes de integrinas do veneno de *Bothrops alternatus* (urutu). In: **[UFSCar São Carlos] XXV CIC e X CIDTI-2018**. 2018.

DE WIT, Emmie et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523-534, 2016.

DÍAZ-PINZÓN, Jorge Enrique. Proyección de la propagación del COVID-19 en Colombia. **Revista Med**, v. 28, n. 1, p. 11-20, 2020.

DOURADO, Simone Pereira da Costa. A pandemia de COVID-19 e a conversão de idosos em “grupo de risco”. **Cadernos de Campo (São Paulo 1991)**, v. 29, n. supl, p. 153-162, 2020.

DOVBYSH, D. et al. Impact of personality hardiness on anxiety dynamics during the COVID-19 outbreak in russia. **European Psychiatry**, v. 64, n. S1, p. S284-S284, 2021.

DUARTE, Michael de Quadros et al. COVID-19 e os impactos na saúde mental: uma amostra do Rio Grande do Sul, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 3401-3411, 2020.

DUARTE, Phelipe Magalhães. COVID-19: Origem do novo coronavírus. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 3585-3590, 2020.

ELFIKY, Abdo A. SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp) targeting: An in silico perspective. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 39, n. 9, p. 3204-3212, 2021.

ESCOBAR, Gerson et al. Características clínicoepidemiológicas de pacientes falecidos por COVID-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. **Revista de la Facultad de Medicina Humana**, v. 20, n. 2, p. 180-185, 2020.

FALAVIGNA, Maicon et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, p. 166-196, 2020.

FANTIN, Romain; BRENES-CAMACHO, Gilbert; BARBOZA-SOLÍS, Cristina. Defunciones por COVID-19: distribución por edad y universalidad de la cobertura médica en 22 países. **Rev Panam Salud Publica**. 2021;45:e42. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.42>

FARIAS, Heitor Soares de. O avanço da Covid-19 e o isolamento social como estratégia para redução da vulnerabilidade. **Espaço e Economia. Revista brasileira de geografia econômica**, n. 17, 2020.

FARIAS, Luís Arthur Brasil Gadelha; SANTOS, Andrielly Pereira de Souza; DAMASCENO, Lisandra Serra. CANDIDEMIA ASSOCIADA À INFECÇÃO POR SARS-COV-2: UM

RELATO DE DOIS CASOS. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 25, p. 101385, 2021.

FERRARETTO, Luiz Artur. Responsabilidade e negacionismo: apontamentos sobre o rádio brasileiro em tempos de Covid-19. **Radiofonias–Revista de Estudos em Mídia Sonora**, v. 11, n. 2, 2020.

FERRARI, Filipe. COVID-19: dados atualizados e sua relação com o sistema cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 823-826, 2020.

FERREIRA, Leonardo LG; ANDRICOPULO, Adriano D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Estudos Avançados**, v. 34, p. 7-27, 2020.

FIUZA, Laís Valéria Rezende et al. Ciclo de replicação e diagnóstico da infecção pelo SARS-COV-2. **Revista Fontes Documentais**, v. 3, p. 127-140, 2020.

FONTES, Henrique. Veneno de cobra brasileira tem molécula que inibe o coronavírus. **IQ/Unesp**. São Paulo, 2021. Disponível em: <<https://www.iq.unesp.br/#!/noticia/762/veneno-de-cobra-brasileira-tem-molecula-que-inibe-o-coronavirus>>. Acessado em: 25 nov. 2021.

FORTES, Alexandre; OLIVEIRA, Leandro Dias de; SOUSA, Gustavo Mota de. A COVID-19 na Baixada Fluminense: Colapso e apreensão a partir da periferia metropolitana do Rio de Janeiro. **Espaço e Economia. Revista brasileira de geografia econômica**, n. 18, 2020.

FRANCO, Bernadette Dora Gombossy de Melo; LANDGRAF, Mariza; PINTO, Uelinton Manoel. Alimentos, Sars-CoV-2 e Covid-19: contato possível, transmissão improvável. **Estudos Avançados**, v. 34, p. 189-202, 2020.

FRANCO, Jessyka Viana Valadares; OLIVEIRA, Thiago Franco. O avanço do COVID-19 na Amazônia Legal: Uma análise do crescimento de casos na cidade de Gurupi-Tocantins. **AMAZÔNIA: SCIENCE & HEALTH**, v. 8, n. 2, p. 64-76, 2020.

FREIRE, Marjorie C. L. C. et al. Non-Toxic Dimeric Peptides Derived from the Bothropstoxin-I Are Potent SARS-CoV-2 and Papain-like Protease Inhibitors. **Molecules**, v. 26, n. 16, p. 4896, Ago. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/26/16/4896/htm>>

FREIRE, Neyson Pinheiro et al. Notícias sobre enfermería brasileña durante la pandemia de COVID-19. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 2021.

FREITAS, André Ricardo Ribas; GIOVANETTI, Marta; ALCANTARA, Luiz Carlos Junior. Variantes emergentes do SARS-CoV-2 e suas implicações na saúde coletiva. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 4, 2021.

FREITAS, André Ricardo Ribas; NAPIMOGA, Marcelo; DONALISIO, Maria Rita. Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 29, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000200008>>.

GALHARDI, Cláudia Pereira et al. Fato ou Fake? Uma análise da desinformação frente à pandemia da Covid-19 no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 4201-4210, 2020.

GALISA, Steffany Larissa Galdino et al. Influência da suscetibilidade genética na incidência e mortalidade de COVID-19 (SARS-CoV-2). **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, 2021.

GARCIA FILHO, Carlos; VIEIRA, Luiza Jane Eyre de Souza; SILVA, Raimunda Magalhães da. Buscas na internet sobre medidas de enfrentamento à COVID-19 no Brasil: descrição de pesquisas realizadas nos primeiros 100 dias de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2020191, 2020.

GARCIA, Leila Posenato; DUARTE, Elisete. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]**. v. 29, n. 2, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000200009>>.

GARRIDO, Rodrigo Grazinoli; GARRIDO, Fabiola de Sampaio Rodrigues Grazinoli. COVID-19: um panorama com ênfase em medidas restritivas de contato interpessoal. **Interfaces Científicas-Saúde e Ambiente**, v. 8, n. 2, p. 127-141, 2020.

GIOVANELLA, Ligia et al. Negacionismo, desdém e mortes: notas sobre a atuação criminosa do governo federal brasileiro no enfrentamento da Covid-19. **Saúde em Debate**, v. 44, p. 895-901, 2020.

GOESSLER, Karla Fabiana et al. Outpatient screening of health status among post-bariatric patients during the Covid-19 pandemic in Sao Paulo, Brazil. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, 2020.

GOMES, Antoniel AS et al. The allosteric activation mechanism of a phospholipase A 2-like toxin from Bothrops jararacussu venom: a dynamic description. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2020.

GOMES, Guilherme Gallo Costa et al. Perfil epidemiológico da Nova Doença Infecciosa do Coronavírus-COVID-19 (Sars-Cov-2) no mundo: Estudo descritivo, janeiro-junho de 2020. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 7993-8007, 2020.

GRASSELLI, Giacomo et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. **JAMA internal medicine**, v. 180, n. 10, p. 1345-1355, 2020.

GREENHALGH, Trisha; KOH, Gerald Choon Huat; CAR, Josip. Covid-19: avaliação remota em Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira De Medicina De Família E Comunidade**, v. 15, n. 42, p. 2461-2461, 2020.

GUERREIRO, Clayton; ALMEIDA, Ronaldo de. Negacionismo religioso: Bolsonaro e lideranças evangélicas na pandemia Covid-19. **Religião & Sociedade**, v. 41, p. 49-74, 2021.

GUIMARÃES, C. L. S. et al. Alkylation of histidine residues of Bothrops jararacussu venom proteins and isolated phospholipases: a biotechnological tool to improve the production of antibodies. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

GUIMARÃES, Fabiano Gonçalves et al. A organização da atenção Primária à Saúde de Belo Horizonte no enfrentamento da Pandemia Covid 19: relato de experiência. **APS em Revista**, v. 2, n. 2, p. 74-82, 2020.

GUINANCIO, Jully Camara et al. COVID–19: Desafios do cotidiano e estratégias de enfrentamento frente ao isolamento social. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. , 2020.

GUPTA, Dhyuti; SAHOO, Ajaya Kumar; SINGH, Alok. Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid 19. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 369-371, 2020.

HALLAL, Pedro Curi et al. Evolução da prevalência de infecção por COVID-19 no Rio Grande do Sul, Brasil: inquéritos sorológicos seriados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 2395-2401, 2020.

HAMMERSCHMIDT, Karina Silveira de Almeida; SANTANA, Rosimere Ferreira. Saúde do idoso em tempos de pandemia COVID-19. **Cogitare enfermagem**, v. 25, 2020.

HELIOTERIO, Margarete Costa et al. Covid-19: Por que a proteção de trabalhadores e trabalhadoras da saúde é prioritária no combate à pandemia? **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 18, 2020.

HENRIQUES, Cláudio; PESSANHA, Maierovitch; VASCONCELOS, Wagner. Crises dentro da crise: respostas, incertezas e desencontros no combate à pandemia da Covid-19 no Brasil. **Estudos Avançados**, v. 34, p. 25-44, 2020.

HILLAKER, Emily et al. Delayed initiation of remdesivir in a COVID-19-positive patient. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 40, n. 6, p. 592-598, 2020.

HOU, Yuan et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. **BMC medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2020.

IMOTO, Aline Mizusaki et al. Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências. **Comunicação em Ciências da Saúde**, 2020.

ISER, Betine Pinto Moehleck et al. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde[online]**, v. 29, n. 3, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000300018>>. Epub 22 Jun 2020.

JARDIM, Vinícius Carvalho; BUCKERIDGE, Marcos Silveira. Análise sistêmica do município de São Paulo e suas implicações para o avanço dos casos de Covid-19. **Estudos avançados**, v. 34, p. 157-174, 2020.

JORGENSEN, Sarah CJ; KEBRIAEI, Razieh; DRESSER, Linda D. Remdesivir: review of pharmacology, pre-clinical data, and emerging clinical experience for COVID-19. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 40, n. 7, p. 659-671, 2020.

KERR, Ligia et al. COVID-19 no Nordeste brasileiro: sucessos e limitações nas respostas dos governos dos estados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 4099-4120, 2020.

KERR, Ligia Regina Franco Sansigolo et al. Covid-19 no Nordeste do Brasil: primeiro ano de pandemia e incertezas que estão por vir. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, 2021.

KHAN, Md Saiful Islam et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. **Archivos de Bronconeumología**, v. 56, n. 12, p. 828, 2020.

KNOD, Erika Barreto et al. OS IMPACTOS DA SEGUNDA ONDA NO DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE COVID-19 EM SANTA CRUZ DO SUL. **Mostra de Extensão, Ciência e Tecnologia da Unisc**, p. 230, 2021.

KO, Wen-Chien et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. **International journal of antimicrobial agents**, v. 55, n. 4, p. 105933, 2020.

LANA, Caroline Nascimento dos Anjos et al. Determinantes sociais da saúde e óbitos por Covid-19 nos estados da região Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Funcional**, v. 11, n. 1, p. 18-29, 2020.

LAUXMANN, Martin Alexander; SANTUCCI, Natalia Estefanía; AUTRÁN-GÓMEZ, Ana María. The SARS-CoV-2 coronavirus and the COVID-19 outbreak. **International braz j urol**, v. 46, p. 6-18, 2020.

LEAL, Washington de Souza et al. Análise da automedicação durante a pandemia do novo coronavírus: um olhar sobre a Azitromicina. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 8, p. 580-592, 2021.

LEE, Ping-Ing; HSUEH, Po-Ren. Ameaças emergentes de coronavírus zoonóticos - de SARS e MERS a 2019-nCoV. **Jornal de microbiologia, imunologia e infecção**, v. 53, n. 3, pág. 365, 2020.

LEEB, Rebecca T. et al. COVID-19 trends among school-aged children—United States, March 1–September 19, 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 39, p. 1410, 2020.

LEITE, Wellington C. et al. Conformational Dynamics in the Interaction of SARS-CoV-2 Papain-like Protease with Human Interferon-Stimulated Gene 15 Protein. **The journal of physical chemistry letters**, v. 12, p. 5608-5615, 2021.

LEÓN, Guillermo et al. Development and characterization of two equine formulations towards SARS-CoV-2 proteins for the potential treatment of COVID-19. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-15, 2021.

LESCANO, Jesús; PINTO, Chris. Ivermectina dentro del protocolo de tratamiento para la COVID-19 en Perú: Uso sin evidencia científica. **Salud y Tecnología Veterinaria**, v. 8, n. 1, p. 27-34, 2020.

LI, Yen-Der et al. Desenvolvimento de vacina contra coronavírus: de SARS e MERS a COVID-19. **Journal of biomedical science**, v. 27, n. 1, pág. 1-23, 2020.

LIMA, Danilo Lopes Ferreira et al. COVID-19 no estado do Ceará, Brasil: comportamentos e crenças na chegada da pandemia. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 1575-1586, 2020.

LIMA, Luan Victor Almeida et al. Uso de aminoquinolinas (Cloroquina e Hidroxicloroquina) no tratamento da COVID-19: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e569101220907-e569101220907, 2021.

LIMA, Luana Nepomuceno Gondim Costa; SOUSA, Maisa Silva de; LIMA, Karla Valéria Batista. As descobertas genômicas do SARS-CoV-2 e suas implicações na pandemia de COVID-19. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2020.

LIMA, Neuza; REZENDE, Carlos Eduardo de. SARS-CoV-2. **Revista de Ciência Elementar**, v. 8, n. 4, 2020.

LISBOA, Lucas A. et al. A disseminação da desinformação promovida por líderes estatais na pandemia da Covid-19. In: **Anais do I Workshop sobre as Implicações da Computação na Sociedade**. SBC, 2020. p. 114-121.

LUNA, Milene Schmidt do Amaral. **Análise proteômica comparativa da expressão diferencial de proteínas induzida pela ativação da inervação noradrenérgica em glândulas de veneno e acessória da serpente Bothrops jararaca**. 2013. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual) Universidade Federal de São Paulo.

MACEDO, Yuri Miguel. Covid-19: Situação dos infectados e mortos na América do Sul. **Boletim de Conjuntura (BOCA)**, v. 2, n. 5, p. 73-84, 2020.

MACHADO, Carla Jorge et al. Estimativas de impacto da COVID-19 na mortalidade de idosos institucionalizados no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 3437-3444, 2020.

MAGNO, Laio et al. Desafios e propostas para ampliação da testagem e diagnóstico para COVID-19 no Brasil. **Ciencia & saude coletiva**, v. 25, p. 3355-3364, 2020.

MANZATO, Ana Laura et al. USO DA CLOROQUINA E DA HIDROXICLOROQUINA NO TRATAMENTO DA COVID-19: RISCOS E BENEFÍCIOS SEGUNDO UMA REVISÃO INTEGRATIVA. **SALUSVITA**, v. 39, n. 4, p. 1045-1060, 2020.

MARINELLI, Natália Pereira et al. Evolução de indicadores e capacidade de atendimento no início da epidemia de COVID-19 no Nordeste do Brasil, 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

MARTINS, Helder F. B. ; HANSINE, Rogers. Análise epidemiológica e demográfica da COVID-19 em África. **Anais Do Instituto de Higiene e Medicina Tropical**, v. 19, p. 7-42, 2020.

MATOS, Joao Novo de; SENDINO, Áurea Redondo. Exantema palmar por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. **Medicina Clinica**, v. 155, n. 8, p. 371, 2020.

MÁXIMO, Nayanne Ribeiro Gaião et al. Estudo infodemiológico da associação da pandemia da COVID-19 no Brasil com o volume de pesquisa na internet. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, 2021.

MAZZUCHELLI, Ramon et al. Democracy and Covid-19 mortality in Europe. **Revista espanola de salud publica**, 2020.

MEDEIROS, Eduardo Alexandrino Servolo. Desafios para o enfrentamento da pandemia covid-19 em hospitais universitários. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2020.

MÉGARBANE, Bruno. Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19: between hope and caution. **Clinical Toxicology**, v. 59, n. 1, p. 70-71, 2021.

MELO, José Romério Rabelo et al. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, p. e00053221, 2021.

MENDEL, Arielle et al. Hydroxychloroquine shortages during the COVID-19 pandemic. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 80, n. 3, p. e31-e31, 2021.

MENDONÇA, Flávia Daspett et al. Região Norte do Brasil e a pandemia de COVID-19: análise socioeconômica e epidemiológica/North region of Brazil and the COVID-19 pandemic: socioeconomic and epidemiologic analysis/Región Norte de Brasil y la pandemia de COVID-19: análisis.. **Journal Health NPEPS**, v. 5, n. 1, p. 20-37, 2020.

MENEZES, Carolline Rodrigues; SANCHES, Cristina; CHEQUER, Farah Maria Drumond. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento?. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2020.

MONTEIRO-MACHADO, Marcos et al. Occurrence of sulfated fucose branches in fucosylated chondroitin sulfate are essential for the polysaccharide effect preventing muscle damage induced by toxins and crude venom from Bothrops jararacussu snake. **Toxicon**, v. 98, p. 20-33, 2015.

MORAES, Rodrigo Fracalossi de. Covid-19 e medidas legais de distanciamento social: isolamento social, gravidade da epidemia e análise do período de 25 de maio a 7 de junho de 2020 (Boletim 5), **Revista IPEA**. 2020.

MOREIRA, Rafael da Silveira. COVID-19: unidades de terapia intensiva, ventiladores mecânicos e perfis latentes de mortalidade associados à letalidade no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00080020, 2020.

MOURA, Rosa et al. Pandemia e fronteiras brasileiras: análise da evolução da Covid-19 e proposições. In: **Pandemia e fronteiras brasileiras: análise da evolução da Covid-19 e proposições**. 2020. p. 60-60.

MUKHERJEE, Rukmini et al. Famotidine inhibits toll-like receptor 3-mediated inflammatory signaling in SARS-CoV-2 infection. **Journal of Biological Chemistry**, v. 297, n. 2, 2021.

NAKADA, Liane Yuri Kondo; URBAN, Rodrigo Custodio. COVID-19 pandemic: Impacts on the air quality during the partial lockdown in São Paulo state, Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 730, p. 139087, 2020.

NATIVIDADE, Marcio dos Santos et al. Distanciamento social e condições de vida na pandemia COVID-19 em Salvador-Bahia, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 3385-3392, 2020.

NAVECA, Felipe et al. SARS-CoV-2 reinfection by the new Variant of Concern (VOC) P. 1 in Amazonas, Brazil. **virological.org**, 2021.

NEDEL, Wagner Luis; ANTÔNIO, Ana Carolina Peçanha; RODRIGUES FILHO, Edison Moraes. Estratégias terapêuticas falhas na Covid-19: por que o uso de “kit-Covid” ou “tratamento precoce” é inadequado e não se justifica. **Revista da AMRIGS**, v. 65, n. 1, p. 115-122, 2021.

NETO, Mercedes et al. Fake news no cenário da pandemia de Covid-19. **Cogitare enfermagem**, v. 25, 2020.

NETTO, Raimundo Gonçalves Ferreira; CORRÊA, José Wilson do Nascimento. Epidemiologia do surto de doença por coronavírus (covid-19). **Desafios-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 7, n. Especial-3, p. 18-25, 2020.

NORONHA, Kenya Valeria Micaela de Souza et al. Pandemia por COVID-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00115320, 2020.

OLIVEIRA, Adriana Cristina de; LUCAS, Thabata Coaglio; IQUIAPAZA, Robert Aldo. O que a pandemia da COVID-19 tem nos ensinado sobre adoção de medidas de precaução? **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 29, 2020.

OLIVEIRA, Erivan de Souza; MORAIS, Arlandia Cristina Lima Nobre de. Covid-19: uma pandemia que alerta à população. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 3, p. 1-7, 2020.

OLIVEIRA, Lucas Reis et al. Análise epidemiológica da segunda onda de COVID-19 no estado da Bahia. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 4, p. e7006-e7006, 2021.

ORELLANA, Jessem Douglas Yamall et al. Excesso de mortes durante a pandemia de COVID-19: subnotificação e desigualdades regionais no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, p. e00259120, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE et al. COVID-19 weekly epidemiological update, **WHO.INT [Online]**, ed. 41. 25 May 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-may-2021>>. Acessado em: 26 Nov. 2021.

OURWORLDINDATA. Daily confirmed COVID-19 cases and deaths, Wolrd. Ourworldindata, nov. 2021. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/coronavirus-data>> Acessado em: 03 nov. 2021.

PANDEY, Sanjay et al. Ivermectin in COVID-19: What do we know? **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 14, n. 6, p. 1921, 2020.

PAOLAZZI, Antonella. Reporte de caso de síntomas psicóticos secundarios al tratamiento con Hidroxicloroquina en una paciente con Lupus eritematoso Sistémico. **Psicosomática y Psiquiatría**, n. 9, 2019.

PASSOS, Ana Virgínia de Castro Oliveira et al. Impacto do fechamento e reabertura do comércio na incidência e mortalidade pela COVID-19 em Juazeiro/BA e Petrolina/PE/Impact of the closing and reopening of trade on incidence and mortality by COVID-19 in Juazeiro/BA and Petrolina/PE. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 8056-8075, 2021.

PATRÌ, Angela; FABBROCINI, Gabriella. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment?. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 6, p. e221, 2020.

PEREIRA, Luzimar Paulo. “Ofensa de cobra”: corpos, venenos e mundos em conflito. **Anais da ReACT-Reunião de Antropologia da Ciência e Tecnologia**, v. 3, n. 3, 2017.

PEREIRA, Mara Dantas et al. A pandemia de COVID-19, o isolamento social, consequências na saúde mental e estratégias de enfrentamento: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e652974548-e652974548, 2020.

PETHERICK, Anna et al. As medidas governamentais adotadas em resposta ao COVID-19 no Brasil atendem aos critérios da OMS para flexibilização de restrições. **Universidade de Oxford**, p. 2020-06, 2020.

PINTO, Cláudia Du Bocage Santos; MIRANDA, Elaine Silva; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa. O “kit-covid” e o Programa Farmácia Popular do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, 2021.

PIVA, Francesco et al. Expression and co-expression analyses of TMPRSS2, a key element in COVID-19. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 2, p. 451-455, 2021.

PLATERO, Klarissa; GOMES, Fabian. Números estatísticos e realidades: Uma proposta de reflexão sobre a pandemia de Covid-19 no Brasil. **DILEMAS: Revista de Estudos de Conflito e Controle Social-Reflexões na Pandemia**, p. 1-11, 2020.

PRADO, Marcelo Freitas do et al. Análise da subnotificação de COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, n. ahead, 2020.

PRESTES, Renata Santos et al. USO DE AZITROMICINA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA E O IMPACTO DO COVID-19. **Salão do Conhecimento**, v. 7, n. 7, 2021.

PRUISSERS, Andrea J. et al. Remdesivir inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. **Cell reports**, v. 32, n. 3, p. 107940, 2020.

QUEIROZ, Gabriel Vinícius Reis de et al. COVID-19 E A SAÚDE DE PESSOAS EM SITUAÇÃO DE RUA EM UM ABRIGO EMERGENCIAL NA REGIÃO NORTE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA. **Revista CPAQV-Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida-CPAQV Journal**, v. 13, n. 2, 2021.

RAJASINGHAM, Radha et al. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in healthcare workers: a randomized trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 11, p. e835-e843, 2021.

RECUERO, Raquel da Cunha; SOARES, Felipe Bonow. O discurso desinformativo sobre a Cura da COVID-19 no Twitter: estudo de caso. **E-Compós: Revista da Associação Nacional dos Programas de Pós-Graduação em Comunicação**. Brasília, DF. Vol. 24 (2021), p. 1-29, 2021.

RIBEIRO, Diogo Martins et al. Cloroquina: mecanismos de ação, efeitos colaterais e revisão de estudos sobre seu uso contra o SARS-CoV-2. **South American Sciences ISSN 2675-7222**, v. 2, n. 1, 2021.

RIBEIRO, José Antônio Cepeda; LALANDA, Carolina; BUGALHO, António. Unidade de Vigilância Intensiva COVID-19 do Hospital CUF Tejo, Fevereiro 2021: Memory Lane. **Gazeta Médica**, 2021.

RIBEIRO, Tatiane Bomfim et al. Avaliação da resposta inicial de desenvolvimento de ensaios clínicos para COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2021.

RIBOLI, Elisabetta; ARTHUR, Juliana Perez; MANTOVANI, Maria de Fátima. No epicentro da epidemia: um olhar sobre a COVID-19 na Itália. **Cogitare Enfermagem**, v. 25, 2020.

RODRIGUES, Lucas Azeredo. Transporte aéreo de passageiros e o avanço da Covid-19 no Brasil. **Hygeia-Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, p. 193-201, 2020.

SALVATORI, Giovanni et al. SARS-CoV-2 SPIKE PROTEIN: an optimal immunological target for vaccines. **Journal of translational medicine**, v. 18, p. 1-3, 2020.

SANTOS, Fábio Rafael Fernandes dos. **Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Toxinas de cobras: toxicidade vs potencial terapêutico"**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

SANTOS, Janice Rodrigues Machado dos et al. Os riscos da automedicação por hidroxiclороquina frente a Pandemia de COVID-19 The risks of hydroxychloroquine self-medication in front of the COVID-19 Pandemic. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 11185-11204, 2021.

SANTOS-FILHO, Norival A. et al. Antibacterial activity of the non-cytotoxic peptide (p-BthTX-I) 2 and its serum degradation product against multidrug-resistant bacteria. **Molecules**, v. 22, n. 11, p. 1898, 2017.

SCHERER, Gabriela Di Lorenzo Garcia et al. Uso de termografia por infravermelho na detecção de febre e triagem para o covid-19: fundamentos, procedimentos e boas

práticas. **COVID-19 no Brasil: Os Múltiplos Olhares da Ciência para Compreensão e Formas de Enfrentamento**, 2020.

SCHEZARO-RAMOS, Raphael et al. Cordia salicifolia and Lafoensia pacari plant extracts against the local effects of Bothrops jararacussu and Philodryas olfersii snake venoms. **Journal of Venom Research**, v. 10, p. 32, 2020.

SCHMITH, Virginia D.; ZHOU, Jie; LOHMER, Lauren RL. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 108, n. 4, p. 762-765, 2020.

SCHUCHMANN, Alexandra Zanella et al. Isolamento social vertical X Isolamento social horizontal: os dilemas sanitários e sociais no enfrentamento da pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 3556-3576, 2020.

SEABRA, Vlamir Nascimento; KARNOPP, Erica; STEYER, Maria Raquel Pilar. O paradoxo do biopoder e a pandemia da COVID-19 na Amazônia: o caso de Manaus. **Política. Revista de Ciencia Política**, v. 59, n. 1, p. 35-57, 2021.

SELF, Wesley H. et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 324, n. 21, p. 2165-2176, 2020.

SENHORAS, Elói Martins. O campo de poder das vacinas na pandemia da Covid-19. **Boletim de conjuntura (BOCA)**, v. 6, n. 18, p. 110-121, 2021.

SHAHID, Munazza; SHAHZAD-UL-HUSSAN, Syed. Structural insights of key enzymes into therapeutic intervention against SARS-CoV-2. **Journal of Structural Biology**, v. 213, n. 1, p. 107690, 2021.

SILVA FILHO, Paulo Sérgio da Paz et al. Vacinas contra Coronavírus (COVID-19; SARS-COV-2) no Brasil: um panorama geral. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, p. e26310817189-e26310817189, 2021.

SILVA, Ákylla Fernanda Souza; CUNHA, Flávio Rodrigues da. TRATAMENTOS PARA COVID-19: CENÁRIO ATUAL E PERSPECTIVAS PARA O FUTURO. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 1, n. 3, p. 83-83, 2020.

SILVA, Daylane Fernandes da; OLIVEIRA, Maria Liz Cunha de. Epidemiologia da COVID-19: comparação entre boletins epidemiológicos. **Comun. ciênc. saúde**, 2020.

SILVA, Felipe dos Santos; FERRAZ, Renato Ribeiro Nogueira. Tratamentos para COVID-19: síntese de evidências. **International Journal of Health Management Review**, v. 6, n. 1, 2020.

SILVA, José Borzacchiello da; MUNIZ, Alexsandra Maria Vieira. Pandemia do Coronavírus no Brasil: impactos no território cearense. **Espaço e Economia. Revista brasileira de geografia econômica**, n. 17, 2020.

SILVA, Lara Livia Santos da et al. Medidas de distanciamento social para o enfrentamento da COVID-19 no Brasil: caracterização e análise epidemiológica por estado. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00185020, 2020.

SILVA, Lena Veiga et al. COVID-19 mortality underreporting in Brazil: analysis of data from government internet portals. **Journal of medical Internet research**, v. 22, n. 8, p. e21413, 2020.

SILVA, Lucas; FIGUEIREDO FILHO, Dalson; FERNANDES, Antônio. O efeito do lockdown sobre a epidemia da COVID-19 no Brasil: evidências a partir de uma análise de séries temporais interrompidas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 10, 2020.

SILVA, Marcelo Moura; ESTELLITA-LINS, Carlos. A xawara e os mortos: os Yanomami, luto e luta na pandemia da Covid-19. **Horizontes Antropológicos**, v. 27, p. 267-285, 2021.

SILVA, Robert Mattos; RICCI JÚNIOR, Eduardo. Remdesivir: candidato potencial no combate à Covid-19. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 14, n. 19, 2020.

SILVA, Vitor Hugo Santos et al. Conhecimento sobre o tratamento precoce e as medidas de prevenção da Covid-19 em moradores do Estado do Pará-Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e287101220486-e287101220486, 2021.

SILVA-ROOSLI, Ana Cláudia Barbosa da. 11 de março de 2020: o trabalho na Atenção Primária à Saúde (APS) interpelado pela pandemia da Covid-19. **Laboreal**, v. 17, n. Nº1, 2021.

SILVEIRA, Ana Carolina Portella et al. Antimicrobial effect of bothropstoxin-i in broilers. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 42, n. 1, p. 267-282, 2021.

SIMÃO, Mateus Camargos Silva Alves et al. Cloroquina e hidroxiclороquina: o risco de prolongamento do intervalo QT no uso da dose recomendada para o tratamento da COVID-19. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 10, p. e4694-e4694, 2020.

SINIAVIN, Andrei E. et al. Snake venom phospholipase A2s exhibit strong virucidal activity against SARS-CoV-2 and inhibit the viral spike glycoprotein interaction with ACE2. **Cellular and Molecular Life Sciences**, p. 1-18, 2021.

SKIPPER, Caleb P. et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. **Annals of internal medicine**, v. 173, n. 8, p. 623-631, 2020.

SOARES, Adilson; MENEZES, Ricardo. Coronavírus no Brasil: a marcha da insensatez. **Saúde e Sociedade**, v. 30, n. 2, 2021.

SOARES, Felipe Bonow et al. Covid-19, desinformação e Facebook: circulação de URLs sobre a hidroxiclороquina em páginas e grupos públicos1. **Galáxia (São Paulo)**, 2021.

SODRÉ, Francis. Epidemia de Covid-19: questões críticas para a gestão da saúde pública no Brasil. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 18, 2020.

SOUTO, Xênia Macedo. COVID-19: aspectos gerais e implicações globais. **Recital-Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara/MG**, v. 2, n. 1, p. 12-36, 2020.

SOUZA, Alex Sandro Rolland et al. Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, p. 29-45, 2021.

SOUZA, Caroline; GOMES, Lucas. Após 20 meses de pandemia, Brasil atinge a marca de 600 mil mortes. **Nexo Jornal**. São Paulo, out. 2021. Disponível em: <https://www.nexojornal.com.br/grafico/2021/10/08/Ap%C3%B3s-20-meses-de-pandemia-Brasil-atinge-a-marca-de-600-mil-mortes> Acessado em: 03 Nov. 2021. Documento consultado online.

SOUZA, Diego de Oliveira. Cloroquina e hidroxiclороquina no Brasil: um caso de ineficácia na gestão da saúde pública. **Revista de Salud Pública**, v. 23, n. 2, 2021.

SOUZA, Layse Costa de et al. SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1419-1439, 2021.

SOUZA, Luis Eugenio Portela Fernandes de; BUSS, Paulo Marchiori. Desafios globais para o acesso equitativo à vacinação contra a COVID-19. **Cadernos de saúde publica** vol. 37,9 e00056521. 22 Sep. 2021. doi:10.1590/0102-311X00056521

SOUZA, Maria Carolina Scheffer de et al. Antimicrobial activity of Amazonian plant species against the causative agents of secondary infection in snakebites. **Revista Fitos**, v. 15, n. 3, p. 280-297, 2021.

STEIN, Caroline et al. A pandemia da COVID-19 no Brasil: a série de projeções do Institute for Health Metrics and Evaluation e a evolução observada, maio a agosto de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, 2021.

STOPSACK, Konrad H. et al. TMPRSS2 and COVID-19: serendipity or opportunity for intervention? **Cancer discovery**, v. 10, n. 6, p. 779-782, 2020.

SZWARCWALD, Célia Landmann et al. Adesão às medidas de restrição de contato físico e disseminação da COVID-19 no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

TESINI, Brenda L. Coronavírus e síndromes respiratórias agudas (Covid-19, Mers e Sars). **Manual MSD para profissionais da saúde**, 2020.

THULER, Luiz Claudio Santos; MELO, Andreia Cristina de. Sars-CoV-2/Covid-19 em pacientes com câncer. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 66, n. 2, 2020.

TORRES, Vladimir Stolzenberg. Conjecturando um possível preparo do organismo para enfrentar o Covid. **Unisanta BioScience**, v. 10, n. 2, p. 120-139, 2021.

TRILLA, Antoni. Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. **Medicina clínica**, v. 154, n. 5, p. 175, 2020.

UZUNIAN, Armênio. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial [online]**. 2020, v. 56 [Acessado 2 Novembro 2021] ,

e3472020. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>>. Epub 25 Set 2020. ISSN 1678-4774. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>.

VALDES, Miguel Ángel Serra. Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente. **Rev haban cienc méd**, La Habana, v. 19, n. 1, p. 1-5, feb. 2020. Disponível em <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2020000100001&lng=es&nrm=iso>.

VENTURA, Deisy de Freitas Lima et al. Desafios da pandemia de COVID-19: por uma agenda brasileira de pesquisa em saúde global e sustentabilidade. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00040620, 2020.

VENTURA, Deisy de Freitas Lima; AITH, Fernando Mussa Abujamra; RACHED, Danielle Hanna. A emergência do novo coronavírus e a “lei de quarentena” no Brasil. **Revista Direito e Práxis**, v. 12, p. 102-138, 2021.

VIVAS, Dan; INGA, Rosío; YARLEQUÉ, Armando. Uso potencial de componentes del veneno de serpiente en el tratamiento del cáncer. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 29, p. 396-401, 2012.

WERNECK, Guilherme Loureiro; CARVALHO, Marilia Sá. A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. **Cadernos de Saúde Pública [online]**. v. 36, n. 5, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00068820>>.

WU, Tan Chen et al. Controle do Intervalo QT para Prevenção de Torsades de Pointes Durante uso de Hidroxicloroquina e/ou Azitromicina em Pacientes com COVID 19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 1061-1066, 2020.

XIAO, Li; SAKAGAMI, Hiroshi; MIWA, Nobuhiko. ACE2: the key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: demon or angel? **Viruses**, v. 12, n. 5, p. 491, 2020.