

# COVID-19: UMA PANDEMIA ANUNCIADA

## COVID-19: THE ANNOUNCED PANDEMIC

### **Autores**

Marco Chasqueira - Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias, Departamento de Ciências Biomédicas Laboratoriais - Instituto Politécnico de Castelo Branco, Castelo Branco, BSc

Silva Liliana - Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias, Departamento de Ciências Biomédicas Laboratoriais - Instituto Politécnico de Castelo Branco, Castelo Branco, PhD

### **Centro de execução do trabalho**

Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias

### **Conflitos de interesse**

Nenhum dos autores declara conflitos de interesse.

### **Fontes de Financiamento**

Sem fonte de financiamento.

### **Contacto do autor responsável**

markanthony@outlook.pt

### **Tipo de artigo**

Artigo de revisão sistemática

## Resumo

### Introdução

Em Dezembro de 2019 foram reportados os primeiros casos do que viria a revelar-se numa das maiores pandemias da história. Na sua génese está um novo vírus da família dos coronavírus, o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, que causa a Doença do Coronavírus – 2019. Os coronavírus são vírus envelopados, com um genoma composto por cerca de 30 mil pares de bases, com ácido ribonucleico de cadeia simples e polaridade positiva, que afetam mamíferos e aves. O novo vírus usa como recetor a Enzima Conversora de Angiotensina 2 para conseguir entrar nas células alvo, estando principalmente concentradas nos pneumócitos tipo II nos pulmões. Os principais sintomas passam pela tosse seca, febre, cefaleia, dores musculares, falta de olfato, falta de paladar e fraqueza generalizada, podendo evoluir para quadros mais graves.

### Objetivos

Dada a elevada quantidade de artigos publicados nos últimos meses relacionados com o surto de Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, este trabalho tem como objetivo uma revisão sistematizada da informação existente até à data.

### Métodos

Para efetuar este estudo foi feita uma pesquisa de todos os artigos publicados até Fevereiro de 2021 em vários motores de busca, tendo sido utilizadas 36 referências bibliográficas.

### Resultados/Conclusões

Até à data da conclusão deste trabalho, o surto ainda não se encontrava controlado. As primeiras vacinas foram administradas no final de 2020, mas o processo de imunização coletiva ainda demorará algum tempo até estar concluído. Para além das vacinas, os profissionais de saúde continuam a ter como opção a utilização de substâncias e medicamentos já existentes que demonstraram bons resultados na atenuação da sintomatologia, onde se destaca o Remdesivir.

Toda a situação atual poderia ter sido evitada ou atenuada se os diversos estudos que avisavam para os perigos existentes tivessem sido tidos em conta. Assim, várias ilações devem ser retiradas desta pandemia, para que não voltem a ocorrer no futuro.

### Palavras-chave

“Infeções por Coronavirus” (C01.925.782.600.550.200), “Betacoronavirus” (B04.820.504.540.150.113), “Pandemias” (N06.850.290.200.600), “Surtos de Doenças” (N06.850.290), “Quarentena” (SP8.946.819.811.775)

## Abstract

### Introduction

In December 2019, were reported the first cases of what would become one of the biggest pandemics of history. In its genesis, there is a new virus of the coronavirus family, the Severe Acute Respiratory Syndrome 2 - Coronavirus, which causes Coronavirus Disease 2019. The coronavirus are enveloped viruses, with a genome composed of about 30 thousand bases, with a single-strained ribonucleic acid and positive polarity, which affect mammals and birds. The new virus uses as a receptor the Angiotensin-converting enzyme 2 to access the host cells, which is mostly concentrated on type II pneumocytes in the lungs. The main symptoms are dry cough, fever, headache, muscular pain, loss of taste, loss of smell and generalized weakness, which can progress to more severe conditions.

### Objective

Due to the high amount of published articles in the last months related to Severe Acute Respiratory Syndrome 2 - Coronavirus outbreak, this work aims to review the information published until now.

### Methods

To this study a research was carried out until February 2021 using several research engines. 36 bibliographic references were used in it.

### Main results/Conclusion

Until the conclusion date of this work, the outbreak still out of control. The first vaccines were administered in the end of 2020, but the process of group immunization will take some time to be completed. In addition to vaccines, health professionals still have the option of using some substances and medicines that shown good results in mitigating symptoms, like Remdesivir.

The current situation is due to the lack of attention given to studies that warned for the existing dangers. Therefore, conclusions must be taken from this pandemic so that in the future, situations like this don't happen again.

### Keywords

“Coronavirus Infections” (C01.925.782.600.550.200), “Betacoronavirus” (B04.820.504.540.150.113), “Pandemics” (N06.850.290.200.600), “Disease Outbreaks” (N06.850.290), “Quarantine” (SP8.946.819.811.775)

## Introdução

O Mundo vive atualmente o apogeu da comunicação entre comunidades que, outrora, não seria possível, graças ao fenómeno da globalização (definida pela Organização Mundial de Saúde - OMS, como o aumento das interações e interdependências que são criadas entre povos e países). (1)

Quando a palavra globalização é usada, pode ter em vista diversos significados específicos, como globalização económica, globalização tecnológica e/ou do conhecimento. No entanto, o primeiro significado que é realçado, é a facilidade de comunicação entre diferentes povos de diversas áreas do planeta e da quebra das fronteiras físicas que separam os países, que tem acontecido desde o final do milénio passado até aos dias de hoje. Este fenómeno não vem, todavia, acompanhado apenas de aspetos positivos, sendo a desvalorização acentuada do contexto da saúde pública um deles. A facilidade e rapidez com que o cruzamento de fronteiras é feito, levam à inexistência de um controlo sanitário eficaz, situação que facilita a propagação de algumas doenças infecciosas. Exemplo disso é a situação que o mundo tem vindo a vivenciar, desde o final de 2019 até à data atual. (2)

No final do ano de 2019, deram entrada nos hospitais da cidade chinesa de Wuhan, vários cidadãos com um quadro clínico de pneumonia atípica de origem desconhecida. Em poucos dias os casos multiplicaram-se e, com eles, a realização de inúmeros estudos de caracterização do respetivo agente causador - uma nova estirpe de coronavírus, ainda não descrita, que apresentava características bastante distintivas e uma velocidade de propagação bastante elevada. Esta descoberta levou as autoridades de saúde locais a tomarem medidas de forma a reduzir ao máximo a propagação do vírus, dentro e fora do país, ação que não surtiu o efeito desejado. (3)

Os coronavírus, pertencentes à família *Coronaviridae*, constituem um grupo de vírus que afetam mamíferos e aves, os quais foram descobertos na década de 60 em galinhas e seres humanos. (4) A infeção por estes vírus provoca danos no trato respiratório, por vezes mortais, se o hospedeiro não for tratado ou for tratado tardiamente. (5) Existem várias estirpes de coronavírus conhecidas e já documentadas,

destacando-se a Síndrome Respiratória Aguda Grave – Coronavírus (SARS-CoV), responsável pelo surto na China, em 2002, e a Síndrome Respiratória do Médio Oriente - Coronavírus (MERS-CoV), responsável pelo surto no Médio Oriente, em 2012. (6) O surto mais recente teve início no final de 2019, e o seu estudo levou à descoberta de um novo vírus desta família, cujo nome oficial foi atribuído a 11 de fevereiro de 2020, como Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus - 2 (SARS-CoV-2), provocando a Doença de Coronavírus - 2019 (COVID-19). (7) Atualmente os casos positivos para a presença deste vírus continuam a aumentar, não existindo previsões para a sua estabilização. Para além disso, muito há também a explorar pela comunidade científica, desde os veículos de transmissão do vírus, à sua patogenicidade, bem como possíveis medidas de prevenção e/ou tratamento.

Assim, devido à elevada quantidade de artigos que saíram nos últimos meses relacionados com o surto SARS-CoV-2, este trabalho tem como principal objetivo fazer uma revisão narrativa da informação existente até à data.

## Materiais e métodos

Para efetuar este estudo de revisão foi feita uma pesquisa de todos os artigos publicados até Fevereiro de 2021 nos motores de busca Google Scholar e PubMed, assim como em sites de entidades de saúde, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) e o Serviço Nacional de Saúde (SNS). Nesta pesquisa foram utilizadas diversas combinações das seguintes palavras chave: "Infeções por Coronavírus", "Betacoronavírus", "Pandemias", "Surtos de Doenças" e "Quarentena". Da pesquisa realizada, foram incluídos no presente trabalho 36 artigos publicados entre 2016 e 2021.

## Coronavírus - breve história

A descoberta do primeiro coronavírus data de 1965, descoberta feita por Tyrrell and Bynoe, tendo sido incluído numa nova família denominada de *Coronaviridae*, da ordem *Nidovirales*. Os coronavírus são vírus envelopados, de aproximadamente 30 mil pares de bases, com Ácido Ribonucleico (RNA) de cadeia simples e polaridade positiva (Grupo IV na Classificação de Baltimore). (8)

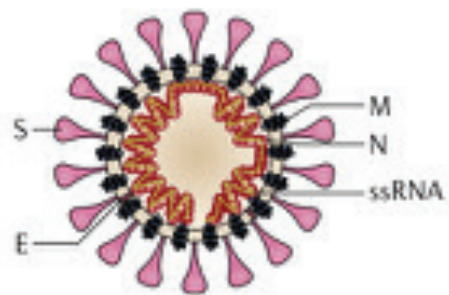
A 31 de dezembro de 2019, a China reportou à OMS a evidência de dezenas de casos de indivíduos doentes (com um quadro clínico de pneumonia de origem desconhecida), na cidade de Wuhan da província de Hubei. Após vários dias e a realização de diversos testes, foi confirmado no dia 7 de Janeiro que as pneumonias foram induzidas por um novo coronavírus e a sua origem foi circunscrita a um dos mercados de peixe existentes na cidade. Todavia, e apesar desta hipótese ser a que apresenta maior sustentação científica, a origem do vírus continua por esclarecer. (3)

Numa fase inicial, o vírus comportou-se de forma concordante, em termos de sintomatologia, com o surto de SARS-CoV, causador do surto de coronavírus nos anos 2002-2003 na China e que se disseminou para alguns países vizinhos, provocando a morte a mais de 3000 mil pessoas em todo o mundo. No entanto, o número de novas infeções começou a crescer exponencialmente, levando as autoridades chinesas a ativarem medidas de controlo sanitárias muito apertadas, com isolamento de cidades inteiras. Paralelamente, os cientistas foram trabalhando de forma incessante, tendo a primeira sequência genómica do vírus sido publicada ainda em Janeiro de 2020, sendo que este novo vírus apresentava uma relação taxonómica e filogenética com o SARS-CoV. Por esta razão, o novo vírus foi denominado, pela OMS, de SARS-CoV-2, e a doença que o mesmo provoca denominada de COVID-19. (9,10)

## Estrutura e Genoma Viral

O SARS-CoV-2 apresenta uma estrutura relativamente semelhante ao SARS-CoV (76 a 79% de homologia), partilhando também o mesmo recetor no organismo humano - a Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2). Contudo, a maior percentagem de identidade é verificada em coronavírus com origem em morcegos, o RaTG13, pertencente aos SARSr-CoV (com uma homologia de aproximadamente 96,2%). (11)

Um terço do seu genoma é constituído por proteínas estruturais e dois terços por proteínas não estruturais, sendo as proteínas estruturais as habituais de um coronavírus: *Spike* (proteína S), proteínas da membrana (proteína M), glicoproteínas do envelope (proteína E) e proteínas do nucleocapsídeo (proteína N). (Figura 1) (12) Cada proteína, para além de desempenhar um papel indispensável na estrutura, desempenha uma função importante na infeção viral. (Tabela 1)



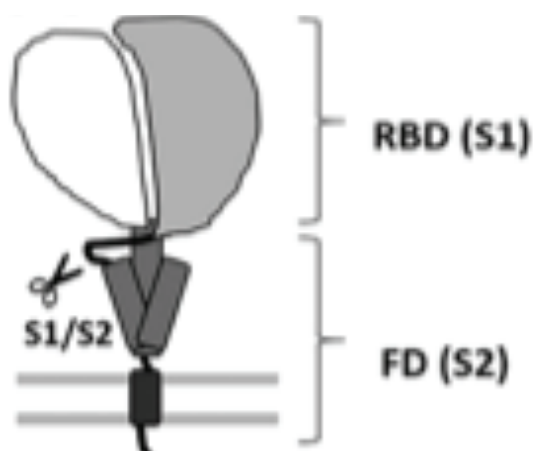
**Figura 1** - Representação estrutural do coronavírus, com a localização das respetivas proteínas. Fonte: Adaptado de V'kovski (2020). (8)

Dentro das proteínas não-estruturais é importante realçar a RNA-polimerase dependente de RNA (RdRp) e a protease principal (Mpro), ambas fundamentais para a clivagem dos polipéptidos, etapa fundamental na replicação viral. (8)

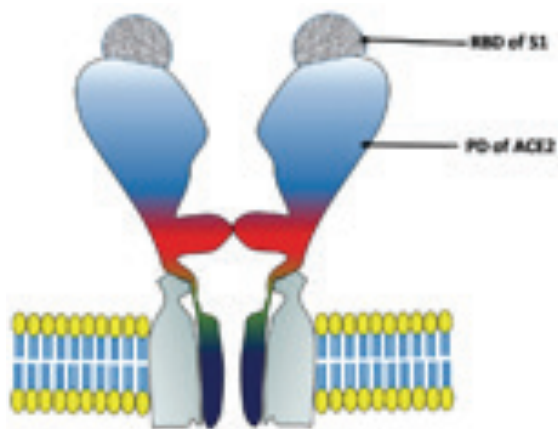
**Tabela 1** - Proteínas estruturais do SARS-CoV-2 e suas respetivas funções. Fonte: Adaptado de Satarker (2020). (13)

Proteínas	Funções
S	Promove a ligação do vírus ao respetivo recetor na superfície celular e a subsequente fusão membranar.
E	Fulcral na fase da montagem do virião e promove a patogenicidade do vírus.
N	Facilita a entrada viral nas células alvo e é um importante auxílio na sobrevivência do vírus no hospedeiro.
M	Forma proteínas ribonucleicas essenciais e inibe as possíveis respostas inflamatórias do hospedeiro.

Dentro das proteínas estruturais, a que apresenta uma maior importância é a proteína S, uma vez que é através desta que o vírus se liga ao recetor na membrana das células alvo, neste caso o ACE2. A proteína S tem como principais funções mediar o reconhecimento por parte do recetor e mediar a fusão da membrana, sendo que, durante uma infeção viral, esta divide-se em dois domínios: S1 e S2. O domínio S1 contém o domínio de ligação ao recetor (RBD), que se irá ligar ao domínio peptídico (PD) do recetor ACE2. O domínio S2 desta proteína, por sua vez, será responsável pela fusão da membrana (Figura 2 e Figura 3). (8,14)



**Figura 2** - Estrutura da Proteína S, com os seus domínios. RBD (S1) - Domínio de ligação ao recetor. FD (S2) - Domínio de fusão. fonte: Retirado de Park (2016). (36)



**Figura 3** - Estrutura do recetor ACE2. RBD – Domínio de ligação da proteína S do SARS-CoV-2. PD – Domínio Peptídico do recetor ACE2. Fonte: Adaptado de M. Prajapat (2020). (14)

O ACE2, glicoproteína integral da membrana, desempenha um papel muito importante na fisiologia humana, sendo responsável pela clivagem de vários péptidos no Sistema Renina-Angiotensina (RAS). Este sistema tem como funções a regulação da pressão sanguínea, a natriurese, o controlo do volume sanguíneo, entre outras. Dentro deste sistema, o ACE2 tem como principal função metabolizar a angiotensina II de forma a produzir angiotensina 1-7, um péptido responsável por controlar a pressão sanguínea, a vasoconstrição e a proteção dos pulmões. Esta glicoproteína encontra-se distribuída por todo o organismo, sendo encontrada em elevadas concentrações no coração, nos pneumócitos tipo II, na superfície da membrana renal e no trato gastrointestinal. Estes funcionam como uma base para o vírus no organismo humano, permitindo que se replique e possa infectar outros indivíduos. Habitualmente estes tecidos acabam por ser danificados, podendo perder a sua função original.

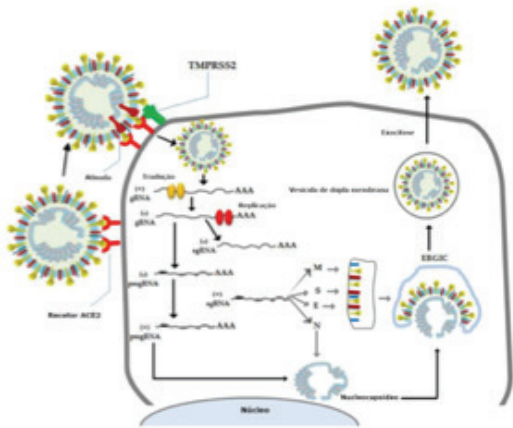
Quando se dá a ligação do vírus a este recetor, o ACE2 é sequestrado e todas as suas funções habituais são anuladas, criando desequilíbrios no RAS, nomeadamente o aumento da angiotensina II, com conseqüente diminuição da angiotensina 1-7, para além da perda da proteção pulmonar conferida por esta glicoproteína. (15)

### Mecanismo de Replicação

O primeiro passo da replicação do SARS-CoV-2 passa pela ligação do vírus à célula hospedeira, através de interações entre o domínio de ligação do recetor (RBD), pertencente à região S1 da proteína S, com o recetor ACE2 da célula.

A via de entrada através da membrana plasmática usa como ativador da proteína S do vírus a protease transmembranar - serina 2 (TMPRSS2). Esta protease, ao ativar a proteína S, inicia a fusão entre a membrana do vírus e a membrana da célula hospedeira, sendo libertado RNA mensageiro (mRNA) na mesma, iniciando-se a tradução das poliproteínas. As primeiras a ser produzidas são as pp1a e pp1ab, as quais irão ser clivadas para formar proteínas não-estruturais (NSP). Estas proteínas, por sua vez, vão formar um complexo replicação-transcrição (RTC) dentro de vesículas de dupla membrana (DMVs), que

irão sintetizar RNA subgenômico para ser usado como modelo para a produção de mRNA subgenômico de sentido positivo. As proteínas estruturais S, E e M são produzidas e isoladas no retículo endoplasmático, sendo depois movidas para o Compartimento Intermédio Retículo Endoplasmático-Golgi (ERGIC), ao qual se irá juntar a proteína N, do nucleocapsídeo. Desta forma, o virião fica completo, sendo depois transportado através de vesículas para fora das células, por exocitose. (Figura 4) (8)



**Figura 4** - Ciclo de replicação do SARS-CoV-2. Fonte: Adaptado de V'kovski (2020). (8)

### Reservatórios e veículos de transmissão

Uma das tarefas fundamentais no estudo de um vírus é a identificação dos seus possíveis reservatórios, pois através destes é possível avaliar as cadeias de transmissão, controlando e prevenindo futuros surtos. No caso da família dos coronavírus, estes são encontrados em vários animais, sendo o mais frequente o morcego (conhecido como o seu reservatório do mundo animal). No atual surto de SARS-CoV-2, os investigadores apontam como origem do vírus um morcego, contudo mais trabalhos devem ser realizados. (3)

Tal como é do conhecimento científico geral, os vírus podem sofrer mutações no organismo do seu hospedeiro. Inicialmente, após comparação genómica com outros coronavírus já conhecidos, foram levantadas algumas questões acerca da cadeia de transmissão do SARS-CoV-2, isto é, o vírus esteve em circulação na natureza, permitindo mutações, até que foi, por fim, transmitido ao Homem. Exemplo disso, são os diversos trabalhos científicos que colocam o pangolim como um dos possíveis animais onde o vírus sofreu mutações,

facto suportado pela semelhança existente entre a proteína S do vírus humano e o do coronavírus encontrado no pangolim (GD Pangolin-Cov). No caso do SARS-CoV-2, diversas mutações já foram identificadas, criando novas variantes do vírus. Nestas variantes foi, maioritariamente, verificado um aumento na taxa de transmissibilidade, destacando-se as variantes denominadas de inglesa, variante sul africana e variante brasileira. Até ao momento, a variante sul africana apresenta um maior perigo para a sociedade, pois em estudos preliminares foi verificado um aumento da severidade da doença quando desencadeada por esta variante. (16)

### Transmissão

Com a evolução do surto, os testes realizados para compreender a transmissão tornaram-se mais frequentes, apontando os resultados, até ao momento, para a existência de vários mecanismos afetos à propagação do vírus: através de partículas respiratórias, aerossóis e contacto com superfícies/alimentos contaminados

### Partículas respiratórias e aerossóis

Os mecanismos mais frequentes e eficazes de propagação do vírus passam pelo contacto com um indivíduo contaminado. Este contacto pode ser direto ou indireto, sendo o mais importante a proximidade que existe com o infetado, devido à produção de partículas respiratórias originadas por tosse, espirros ou conversação. Estas partículas, com uma dimensão entre 5 e 10µm, são instantâneas e tendem a cair em superfícies circundantes ou no chão, podendo permanecer também em suspensão por um período curto de tempo, onde podem chegar a até 1 metro da sua origem. Assim, é aconselhável uma distância mínima de, aproximadamente, 2 metros entre indivíduos. Quando as partículas formadas são inferiores a 5 µm, denominam-se aerossóis e podem ser transportadas no ar por distâncias maiores. Habitualmente formam-se em simultâneo com partículas de maiores dimensões, ou seja, em espirros, tosse ou quando existe uma conversa próxima entre indivíduos. Os aerossóis podem igualmente formar-se durante procedimentos médicos que impliquem o sistema respiratório (ex. intubação de um doente). Estas partículas são particularmente perigosas devido à capacidade que apresentam de circular a grandes distâncias da sua origem (até aproximadamente 4 metros). Para além disso, tal como as partículas respiratórias de maiores dimensões, as partículas de aerossóis podem depositar-se em determinadas superfícies circundantes ou no chão.

Importa igualmente salientar que estas partículas são facilmente produzidas pelo sistema respiratório humano, mesmo na ausência de tosse ou espirros. Por este motivo, deve usar-se máscara individual, de modo a evitar ao máximo a propagação e/ou receção destas partículas. (17)

### **Superfícies e alimentos**

O vírus chega às superfícies e alimentos maioritariamente através das gotículas produzidas pelo sistema respiratório e expelidas do organismo através de espirros ou tosse. Outras hipóteses também colocadas estarão relacionadas com a própria origem do vírus, uma vez que se acredita que o paciente zero contraiu o vírus através da ingestão de carne de um animal contaminado. Este facto, tal como já foi referido, é sustentado pela semelhança genómica entre o SARS-CoV-2 e os coronavírus originários de morcegos, para além da elevada presença do recetor ACE2, cientificamente comprovado que permite a entrada do vírus nas células, no trato intestinal. Em cima da mesa encontra-se igualmente a hipótese de poder ocorrer uma transmissão fecal-oral, mas mais testes de investigação devem ser realizados.

Após se encontrar fora do organismo, a estabilidade do vírus é variável, dependendo da forma como é expelido e o local onde as partículas se alojam. Diversos trabalhos já publicados revelam que o tempo de sobrevivência em superfícies e em suspensão de aerossóis é considerável. Estes testes foram realizados em meio controlado, com humidade e temperatura constantes, sendo necessários, assim, mais testes com condições ambientais diversas, para comparação. (18)

### **Grupos de risco**

#### **Adultos com idade superior a 60 anos**

Toda a população com idade superior a 60 anos apresenta especial fragilidade ao vírus, quer pelo sistema imunitário, que habitualmente se encontra fragilizado nesta faixa etária, quer por possíveis doenças que padeçam. A juntar a este facto, os indivíduos desta faixa etária vivem muitas vezes em residências seniores e lares de terceira idade, onde se encontram em grupos numerosos num espaço relativamente pequeno, promovendo a fácil propagação do vírus. (19)

#### **Vacinas autorizadas**

Doentes com um quadro de diabetes são um dos grupos mais suscetíveis à infeção pelo coronavírus e, quando infetados, os efeitos causados tendem a ser graves. Esta doença está associada a anomalias metabólicas e vasculares que promovem a formação de respostas inflamatórias anormais, conferindo uma maior predisposição de doentes com esta patologia a novas infeções. (19,20)

#### **Doenças respiratórias crónicas**

Doentes que apresentam um quadro de doenças respiratórias crónicas, asma ou são/foram fumadores tendem a ser mais suscetíveis à infeção pelo vírus, muito devido à elevada presença de ACE2, que nestes casos é superior ao normal. Apesar deste facto, a taxa de mortalidade associada à infeção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com estas patologias é relativamente baixa, quando comparada com a taxa de outros grupos de risco. Existem diversas teorias científicas para este facto: possibilidade de existência de uma proteção da própria patologia respiratória contra o vírus, ou uma proteção através dos tratamentos das patologias, caso se encontrem nessa situação. (19,20)

#### **Patologias cardíacas**

Doentes que apresentam patologias cardíacas são altamente vulneráveis ao SARS-CoV-2, pelo facto do vírus apresentar diversas formas de afetar o coração, peça central do sistema cardiovascular. Os mecanismos do vírus para a lesão cardíaca ainda não estão totalmente estabelecidos, contudo alguns trabalhos de investigação concluíram que o vírus promove o aumento da pressão cardíaca, quer por ação direta, através da infeção do miocárdio onde existem recetores ACE2, quer por ação indireta, debilitando o sistema respiratório, causando hipoxemia. Doentes com um sistema cardiovascular debilitado, após serem infetados pelo vírus, apresentam uma taxa de mortalidade bastante elevada, a par de patologias como diabetes. (19,20)

#### **Patologias renais**

Os rins são conhecidos pela elevada concentração de ACE2, que funcionam como recetores à entrada do SARS-CoV-2 nas células. Em pacientes com um historial clínico de doenças renais, a infeção por este vírus é bastante perigosa, pois promove a desregulação do sistema renal, existindo um aumento da concentração de ureia e creatinina no sangue. Este aumento conduz ao aparecimento de convulsões, sonolência e pode provocar a morte do doente. (19,20)

## Obesidade

Um quadro clínico de obesidade está diretamente associado à severidade das manifestações causadas pela COVID-19 num determinado doente. Uma das principais razões para este facto está relacionada com a atividade do RAS. Doentes com obesidade apresentam uma atividade superior ao normal deste sistema, existindo uma maior produção de Angiotensina II que, naturalmente, deveria encontrar-se em baixas quantidades. Em quantidades excessivas os seus efeitos passam pela vasoconstrição, que leva a uma incompatibilidade ventilação-perfusão e hipoxia, danificando os pulmões, mesmo antes da infeção pelo vírus. (21)

## Sistema Imunitário comprometido

Doentes que apresentem um sistema imunitário debilitado, como doentes com HIV, ou que se encontrem em tratamento oncológico são, em teoria, alvos fáceis para a entrada e disseminação do vírus. Todavia, e apesar dos estudos realizados até ao momento serem escassos, aparentemente estes doentes não têm apresentado uma maior severidade da doença COVID-19, comparativamente à população em geral. (21)

## Distribuição Geográfica

A nível geográfico, o vírus não conhece fronteiras, e até ao momento não são conhecidos quaisquer fatores ambientais ou humanos que funcionem como obstáculos à propagação do mesmo. Desde a confirmação oficial do primeiro caso de infeção pelo SARS-CoV-2, até ao dia 7 de Fevereiro de 2021, o número de casos mundiais confirmados ascendeu aos 106 milhões e um total de mortos superior a 2.3 milhões (taxa de letalidade de aproximadamente 2,18%, segundo a *Our World In Data*).

Em Portugal, segundo a DGS, existiam, à mesma data, 765 414 mil casos confirmados, dos quais mais de 145 mil são casos ativos, e um total de 14158 óbitos, o que significa que a taxa de letalidade é de 1,85%. Importa referir que, dos 14158 óbitos, 96,2% são de indivíduos com 60 ou mais anos. (22)

## Sinais e Sintomas

Os investigadores concluíram que, em média, o período de incubação é de 4/5 dias após a exposição ao vírus, sendo que os primeiros sintomas, quando existem, são manifestados após o 11º dia após a infeção. (23)

Após o período de incubação, dão-se as primeiras manifestações clínicas, sendo as mais comuns o aparecimento de tosse seca, febre, cefaleia, dores musculares, fraqueza generalizada, perda de paladar e/ou olfato. Estes sintomas podem evoluir e causar algumas complicações nos doentes como dificuldade em respirar, pneumonia, coágulos sanguíneos, problemas cardíacos ou falência de órgãos. Contudo, existe também a possibilidade do doente infetado ser assintomático, não existindo qualquer sintoma que indicie a infeção. (24)

## Métodos de diagnóstico

Na maioria dos países europeus, as normas da OMS foram seguidas de forma exemplar, e todo o processo de recolha do material biológico e seguimento do doente não foi exceção. Em Portugal, a DGS é a entidade responsável por enviar orientações para os hospitais, de forma a padronizar o procedimento, desde a recolha até ao resultado dos testes.

### Métodos de diagnóstico

O teste de eleição para averiguar se um doente se encontra infetado com o vírus é o teste de aplicação de ácidos nucleicos (NAAT), grupo ao qual pertence a RT-PCR. Estes testes são rápidos e muito eficazes na pesquisa de RNA viral na amostra biológica a testar, contudo nem todos os laboratórios têm o equipamento necessário e profissionais com formação. O material biológico para este teste é colhido com uma zaragatoa na zona da orofaringe e/ou nasofaringe. (25)

### Provas serológicas

Para além dos testes moleculares, podem também ser realizadas provas serológicas. Nestas, são colhidos dois tubos de soro ao doente, seguindo-se a pesquisa de imunoglobulinas das classes IgM e IgG. Estas provas, que usam o método de Ensaio de Imunoabsorção Enzimático (ELISA), não se encontram na primeira linha de testes, devido ao elevado período temporal entre um possível aparecimento de sintomas e o início da resposta imune. Assim, estes testes são usados para confirmar o fim da infeção, juntamente com pesquisas moleculares, e para investigação do mecanismo da resposta imunológica. (26)

### Outras provas

Provas rápidas de pesquisa de antigénios podem ser executadas em qualquer lugar e os resultados são quase imediatos, quando comparados com as



outras provas. Apesar da facilidade e de ser apenas necessária uma amostra de exsudado nasofaríngeo, a sensibilidade destas provas é inferior à da PCR. Esta foi a metodologia de testagem preferencial usada nos rastreios das instituições de ensino em Portugal e um pouco por toda a Europa.

Para além das provas referidas, podem também ser realizados exames adicionais que ajudem a confirmar o diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2, como é o caso das provas imagiológicas aos pulmões. Juntamente com estas provas, alguns marcadores sanguíneos têm-se apresentado igualmente alterados em doentes infetados. São exemplo disso as alterações observadas na concentração da proteína C-reativa (PCR), na lactatodesidrogenase (LDH) e no aparecimento de um quadro de linfopenia. (19)

## Tratamentos eficazes e imunidade

### Remdesivir

O Remdesivir é um antirretroviral que foi criado para combater o Ébola, embora apresente resultados eficazes *in vitro* quando usado contra outros vírus, como o vírus sincicial respiratório (RSV), o vírus Nipah ou o vírus Hendra. Este funciona como inibidor da RNA polimerase, nomeadamente o RdRp, restringindo a replicação viral e, conseqüentemente, a transmissão do vírus.

O uso desta terapêutica revelou ser eficaz, embora numa percentagem muito reduzida e em casos específicos, podendo diminuir a mortalidade e/ou o tempo de recuperação dos pacientes. Contudo, devido a resultados contraditórios, o tratamento com este antirretroviral ainda levanta algumas dúvidas, sendo necessários mais testes à eficácia do mesmo. (27)

### Corticosteroides

O uso de corticosteroides no tratamento da doença de COVID-19 revelou ser eficaz em quadros da doença moderados. Alguns trabalhos afirmam que o uso de corticosteroides em casos recém diagnosticados e em baixas quantidades, reduz o tempo de recuperação, a taxa de letalidade e os efeitos colaterais, sendo por isso uma terapêutica recomendada pela OMS. (28)

### Plasma convalescente

O plasma de doentes recuperados está a ser largamente usado em doentes que se encontrem em estado crítico. Os resultados mostram um alívio da inflamação nas primeiras 24 horas após a

administração do plasma, aumentando a contagem de linfócitos e um aumento na oxigenação sanguínea. O mecanismo de ação ainda não está totalmente compreendido, mas é teorizado que os anticorpos se ligam ao vírus, evitando a sua ligação à célula, travando a replicação viral. Contudo, o período de imunização é bastante variável sendo que ainda existem poucos dados sobre esta terapêutica. (27)

## Vacinas

Dezenas de empresas farmacêuticas e laboratórios iniciaram de imediato estudos para a criação de uma vacina viável para a imunização coletiva. O processo de pesquisa e comercialização de uma vacina é moroso e exigente. No entanto, graças ao esforço coletivo, foi possível a criação, produção e comercialização em tempo recorde de diversas vacinas, as quais abordam estratégias de ataque diferentes, dividindo-se em quatro categorias: ácidos nucleicos, vírus inativado, vetor viral e à base de proteínas. (29)

### Vírus Inativado

As vacinas que contêm o vírus inativado ou enfraquecido têm como objetivo dar ao sistema imunitário o vírus no seu todo, embora inativado ou enfraquecido de forma a não ser infeccioso. Esta metodologia é usada em diversas vacinas já produzidas, sendo a metodologia mais tradicional, como por exemplo contra a Hepatite A ou contra a gripe. No caso da COVID-19, a principal vacina é a CoronaVac, da Sinovac, que ainda não tem resultados oficiais sobre a sua eficácia, mas declarações dos investigadores apontam para que esta seja superior a 50%. (29,30)

### Vetores Virais

Outra metodologia usada é a vacina de vetores virais, que se baseia no uso de um vírus geneticamente enfraquecido que é geneticamente modificado de forma a transportar determinadas partes do código genético do SARS-CoV-2. Assim, quando administrada, irá iniciar a produção de proteínas do coronavírus de forma a induzir uma resposta imune. Dentro desta metodologia de vacina destaca-se a vacina AZD1222, da Oxford-AstraZeneca, que já está a ser administrada em Portugal, com taxas de eficácia entre 62% e 90%. (29,31)

### Base de Proteínas

Esta metodologia aborda a utilização de proteínas do vírus diretamente no corpo humano, ou seja, as proteínas são injetadas no organismo e irão desencadear uma resposta imune. A base desta

vacina é complexa pois para a obtenção destas proteínas puras é necessário que uma parte do código genético do vírus seja injetado em células hospedeiras, para que sejam produzidas as proteínas do vírus escolhidas (o foco é dado à proteína S). Após esse processo, as proteínas são isoladas e purificadas podendo ser usadas a partir desse momento na vacina. Um exemplo desta metodologia é a vacina NVX-CoV2373, da Novavax que iniciou agora a fase III de testes. (30,32)

### Vacinas de Ácidos Nucleicos

Provavelmente a metodologia mais revolucionária entre aquelas que estão a ser usadas, baseia-se na utilização de RNA mensageiro que contém instruções genéticas de uma proteína específica do coronavírus. Assim, depois de administrada faz com que o Sistema Imunitário crie defesas contra esta infeção. Trata-se de uma técnica barata e bastante eficiente, já com duas vacinas em administração na população (incluindo em Portugal): a vacina BNT162b1/BNT162b2 das casas comerciais Pfizer-BioNTech, e a vacina mRNA-1273, da Moderna, apresentando uma eficácia a rondar os 95%. (29,33)

### Discussão

Após o surto de SARS-CoV de 2002/2003 ficou claro que o mundo não se encontrava preparado para uma pandemia de grandes dimensões, tendo sido expostas inúmeras fragilidades na forma como toda a crise foi abordada. Apesar disso, poucas medidas foram tomadas e nenhum investimento em investigação foi feito para colmatar as lacunas existentes. Em 2007, *K. Pyrc, B. Berkhout e L van der Hoek* afirmavam que mais estudos deveriam ser realizados nos campos da terapia e reservatórios animais do coronavírus, por representar uma ameaça séria à sociedade mundial. (34) Contudo, e mesmo depois destes apelos, poucos foram os trabalhos de pesquisa realizados, tendo aparecido em 2012 o MERS-CoV, causando um novo surto que foi rapidamente controlado. Após análise da comunidade científica, foi reiterada de novo a necessidade de pesquisar sobre as cadeias de transmissão do coronavírus em animais e métodos de tratamento eficazes para o futuro. Ainda assim, e após inúmeros avisos feitos por cientistas e investigadores ao longo dos anos para o perigo iminente, para as falhas existentes nos mecanismos de vigilância e para a falta de pesquisa nas áreas

necessárias, todas elas foram descoradas aos longo de quase duas décadas, o que pode justificar a gravidade do surto de COVID-19. A China e os seus mercados foram considerados bombas relógio logo após o surto de 2002, mas apesar disso, nada foi feito para que futuros surtos fossem evitados. O último aviso, datado de Março de 2019 (apenas 9 meses antes do surgimento dos primeiros casos), revela bem o desinteresse existente pelos diversos alertas dados que, se atendidos, poderiam ter evitado esta catástrofe à escala mundial. (5,35)

### Conclusão

O SARS-CoV-2 é ainda um vírus relativamente misterioso, sendo a sua origem uma incógnita. Este surto tem testado a capacidade dos sistemas de saúde de todo o mundo e a própria sociedade no geral, expondo todas as fragilidades existentes. Até à data da conclusão deste trabalho, o surto não se encontrava ainda controlado, estando Portugal a passar por mais uma vaga e um confinamento geral. No entanto, a reabertura económica dos países já se encontra em planeamento de forma a que se dê um regresso à normalidade, situação que só deverá ocorrer na totalidade quando a imunidade de grupo for alcançada. Os cientistas, investigadores e profissionais de saúde têm realizado um trabalho incansável no que toca à investigação e compreensão dos mecanismos do vírus, promovendo assim a preservação da vida humana e das gerações futuras. Toda a situação atual poderia ter sido atenuada ou evitada se os avisos que foram dados ao longo da última década e meia pela comunidade científica tivessem sido tidos em conta. Assim, esta pode ser a lição necessária para que, daqui para a frente, as questões de saúde pública e investigação científica sejam conduzidas com seriedade e os apoios necessários sejam concedidos.

## Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Globalization. World Heal Organ Heal Top [Internet]. 2020;1. Available from: <https://www.who.int/topics/globalization/en/>
2. Aslam A, Eugster J, Ho G, Jaumotte F, Osorio-Buitron C, Piazza R. Globalization Helps Spread Knowledge and Technology Across Borders. *IMF Blog*. 2018;5-9.
3. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chinese Med Assoc*. 2020;83(3):217-20.
4. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490-502.
5. Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses*. 2019;11(3):27-32.
6. Brenda L. Tesini M. Coronavírus e síndromes respiratórias agudas graves (MERS e SARS). Coronavírus e síndromes respiratórias agudas graves (MERS e SARS). 2018. p. 1-7.
7. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-2019) and the virus that causes it. WHO. 2020;
8. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2020;
9. Lam TTY, Shum MHH, Zhu HC, Tong YG, Ni XB, Liao YS, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;
10. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
11. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Nat Sci Rev*. 2020;7(6):1012-23.
12. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;0-2.
13. Satarker S, Nampoothiri M. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. 2020;(January).
14. Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, et al. Update on the target structures of SARS-CoV-2: A systematic review. *Indian J Pharmacol*. 2020;52(2):142-9.
15. Imanpour H, Rezaee H, Nouri-Vaskeh M. Angiotensin 1-7: A novel strategy in COVID-19 treatment. *Adv Pharm Bull*. 2020;10(4):488-9.
16. Med Indwiani Astuti M. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Ann Oncol*. 2020;(January).
17. Worldometer. SARS-CoV-2 Transmission [Internet]. *Worldometers.info*. 2020 [cited 2020 May 14]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/transmission/>
18. Doremalen N van, Morris DH, Holbrook MG, Bushmaker T, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;0-3.
19. Liu D, Cui P, Zeng S, Wang S, Feng X, Xu S, et al. Risk factors for developing into critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A multicenter, retrospective, cohort study. *EclinicalMedicine*. 2020;25:100471.
20. RIVM. Risk groups and COVID-19. COVID-19 (novel coronavirus). 2020.
21. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death. *Nature*. 2020;584(7821):430-6.
22. Ritchie H. Coronavirus Source Data [Internet]. *Our World in Data*. 2020. p. 1186433. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus-source-data>
23. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine*. 2020.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus. CDC. 2020;2019:316475.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU / EEA and the UK – eighth update. *Eur Cent Dis Prev Control*. 2020;2019(April 8).
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Diagnostic testing and screening for SARS-CoV-2. *Eur Cent Dis Prev Control*. 2020;2020.
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccines and treatment of COVID-19. June 2020. 2020;2:290-1.
28. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19. Living guideline. [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
29. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020 Apr 28;580(7805):576-7.
30. Prüß BM. Current State of the First COVID-19 Vaccines. *Vaccines*. 2021;9(1):1-12.
31. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet*. 2020;397:174-6.
32. National Institutes of Health (NIH). Phase 3 trial of Novavax investigational COVID-19 vaccine opens |. 2020;20892. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/phase-3-trial-novavax-investigational-covid-19-vaccine-opens>
33. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
34. Pyrc K, Berkhout B, van der Hoek L. The Novel Human Coronaviruses NL63 and HKU1. *J Virol*. 2007;81(7):3051-7.
35. Tekola B, Myers L, Lubroth J, Plee L, Calistri P, Pinto J. International health threats and global early warning and response mechanisms. *OIE Rev Sci Tech*. 2017;36(2):657-70.
36. Park JE, Li K, Barlan A, Fehr AR, Perlman S, McCray PB, et al. Proteolytic processing of middle east respiratory syndrome coronavirus spikes expands virus tropism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(43):12262-7.