

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



SARS-CoV-2: Mecanismos de Patogénese da COVID-19

Sofia Alexandra Borges Branco

Monografia orientada pelo Professor Doutor José Miguel Azevedo Pereira, Professor Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



SARS-CoV-2: Mecanismos de Patogénese da COVID-19

Sofia Alexandra Borges Branco

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor José Miguel Azevedo Pereira, Professor Auxiliar

2021

Resumo

Em dezembro de 2019 surgiu na China, mais especificamente na província de Wuhan, o vírus SARS-CoV-2, sendo este responsável pelo desenvolvimento da doença que viria a designar-se de COVID-19. Após uma rápida disseminação deste mesmo vírus pelo globo, em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde declarou que estávamos perante uma pandemia mundial. Até ao momento da entrega desta monografia, a situação mantém-se. Por todo o globo observamos países em períodos de confinamento e desconfinamento, conforme o aumento ou diminuição do número de infeções no país. No entanto, as medidas de distanciamento social mantém-se há cerca de um ano e meio.

Neste trabalho será possível ter uma perspetiva geral de todos os aspetos relacionados com este vírus e a consequente doença que este provoca. Inicialmente, aborda-se as suas principais características virológicas e seguidamente as suas diferentes formas de transmissão.

O principal tópico do trabalho centra-se nos mecanismos de patogénese deste vírus e por isso abordamos as principais fases do processo de patogénese do SARS-CoV-2 bem como a resposta imunitária típica do organismo humano. Ainda neste tópico principal são discutidas as principais consequências que advêm da doença COVID-19, principalmente quando os doentes necessitam de hospitalização. Algumas das principais consequências abordadas incluem possíveis sequelas pulmonares, cardiovasculares, neurológicas, psicológicas, hepáticas e renais.

São ainda abordadas possíveis opções terapêuticas para o tratamento adjuvante desta doença bem como algumas medidas de prevenção. Neste tópico, tanto medidas individuais como medidas sociais tomadas pelos diferentes governos são discutidas, sendo feita uma comparação entre a estratégia social adoptada por Portugal e a estratégia adoptada pela Suécia.

O último capítulo, foca-se no principal tópico dos últimos meses, a imunidade face a este vírus e as vacinas já desenvolvidas. Até ao momento, na Europa, existem quatro vacinas aprovadas, desenvolvidas pela Pfizer, Moderna, AstraZeneca e Janssen, e é sobre essas que se foca, principalmente, este último ponto.

Palavras-Chaves: SARS-CoV-2, Covid-19, Pandemia, Mecanismos de Patogénese

Abstract

In December 2019, SARS-CoV-2, the virus responsible for COVID-19 disease, emerged in China, more specifically in the province of Wuhan. In March 2020, after a massive dissemination across the globe, the World Health Organization declared that we were facing a worldwide pandemic. Until today, mid 2021, the situation remains unchanged. Routinely, we observe countries in periods of lockdown and non lockdown, as the number of infections in the country increases or decreases. However, social distancing measures have been maintained for about a year and a half.

In this work it will be possible to have an overview of all aspects related to this virus and the consequent disease it causes. Initially, the main virological characteristics of SARS-CoV-2 will be addressed as well as its different forms of transmission. The main topic focus on the pathogenesis mechanisms of this virus and, therefore, the main stages of the pathogenesis process of SARS-CoV-2 will be addressed, as well as the typical immune response of the human organism to this virus. In this main topic, it will also be discussed the main consequences that result from the COVID-19 disease, mainly when the patients need hospitalization. Some of the main consequences described include possible pulmonary, cardiovascular, neurological, psychological, hepatic and renal sequelae. The possible therapeutic options for treatment of this disease are also mentioned, as well as some preventive measures. In this topic, both individual and social measures taken by different governments are discussed and a comparison is made between the social strategy adopted by Portugal and the strategy adopted by Sweden.

The last chapter focuses on the main topic of the last few months, immunity against this virus and the vaccines already developed. So far, in Europe, there are four approved vaccines, developed by Pfizer, Moderna, AstraZeneca and Janssen. Their main characteristics will be presented and discussed.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Pandemic, Pathogenesis Mechanisms

Agradecimentos

A realização desta monografia simboliza não só o culminar de meses de trabalho mas também o encerrar de um ciclo iniciado há cinco anos. No entanto, a sua realização não seria possível sem ajuda e apoio de muitos intervenientes. A todos eles, o meu muito obrigado por todos os ensinamentos que me transmitiram, pelos quais sou extremamente grata.

Ao Professor Doutor José Miguel Azevedo Pereira, pela sua orientação, apoio, disponibilidade e compreensão durante a elaboração desta monografia, sem a sua ajuda não teria sido de todo possível. Obrigado por me desafiar a elaborar um trabalho sobre um tema tão desafiante e atual como o vírus SARS-CoV-2 acreditando sempre nas minhas capacidades para desenvolver um trabalho com qualidade.

A todos os professores que me acompanharam ao longo do meu percurso escolar por tudo o que me ensinaram e por contribuírem para a pessoa que sou hoje. Em especial à professora Ana Rodrigues e à professora Sofia Simões por despoletarem e estimularem o meu interesse pela área das Ciências.

Ao Dr. Dino Almeida e a toda a equipa da Farmácia Barros, por tudo o que me ensinaram, permitindo-me ser uma melhor profissional de saúde mas também uma melhor pessoa.

A si avó, por ser um exemplo para mim desde sempre, por todas as lições que me ensinou, entre elas a nunca desistir. Obrigado por estar sempre comigo e ser um apoio constante.

Aos meus pais, por permitirem e me darem condições para seguir sempre os meus sonhos e fazer o meu próprio caminho, dando-me oportunidade de ter todas as experiências neste percurso académico que eu considerasse relevantes e importantes.

Aos meus irmãos, à minha madrinha, avô e restante família por acompanharem o meu percurso e me ajudarem a tornar-me naquilo que sou hoje enquanto pessoa.

A ti Gonçalo, por toda a paciência interminável que tiveste para mim estes meses mas também durante as épocas de exames e todos os momentos difíceis. Por estares sempre lá, independentemente de tudo o resto, e me mostrares sempre o lado positivo de cada situação.

Por último, uma palavra a vocês meninas, Sara, Catarina, Joana, Margarida, Helena, Patrícia, Joana, Beatriz e Ana por serem uma constante ao longo do meu percurso na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Por todos os bons e maus momentos, épocas de exames, apontamentos, momentos de desespero, festas, momentos inesquecíveis e muita diversão. Obrigado por tornarem os cinco anos nesta faculdade os “melhores anos de minha vida”, sem vocês não tinha de todo sido igual.

A todos, o meu sincero obrigado!

Abreviaturas

ACE2- Angiotensin-converting enzyme 2 (Enzima Convertora da Angiotensina 2)

ALT- Alanina Aminotransferase

ARA- Antagonista do Recetor da Angiotensina

ARDS- Acute Respiratory Distress Syndrome (Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda)

AST- Aspartato Aminotransferase

DAMPs- Damage- associated molecular pattern (Padrões Moleculares Associados a Danos)

DGS- Direção Geral da Saúde

DIC- Coagulação Intravascular Disseminada

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

EMA- Agência Europeia do Medicamento

EPI- Equipamento de Proteção Individual

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV- Vasoconstrição Pulmonar Hipóxica

IECA- Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

IFN- Interferão

IL- Interleucina

JAK-STAT- Janus Kinase and Signal Transducer and Activator of Transcription

LDH- Lactato Desidrogenase

MERS-CoV- Middle East Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus

mRNA- RNA mensageiro

OMS- Organização Mundial de Saúde

ORF- “Open Reading Frames”

PAMPs- Pathogen Associated Molecular Patterns (Padrões Moleculares Associados a Patogénios)

RNA- Ácido Ribonucleico

RT-PCR- Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SARS-CoV- Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus

SARS-CoV-2- Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2

SNC- Sistema Nervoso Central

SNP- Sistema Nervoso Periférico

TFG- Taxa de Filtração Glomerular

TLRs- Toll- Like Receptors (Recetores Toll-Like)

TMPRSS2- transmembrane protease serine 2 (protease das serinas transmembranar do tipo 2)

TNFalfa- Fator de Necrose Tumoral alfa

V-CAMs- Moléculas de Adesão celular

Índice:

1. Introdução	15
2. Características Estruturais de SARS-CoV-2.....	17
3. Transmissão e Período de Incubação	19
4. Patogênese.....	21
4.1. Fases do processo de Patogênese	21
4.1.1.Replicação Viral	21
4.1.2.Resposta Imunitária e Colonização Pulmonar	22
4.1.3.Reação inflamatória Exacerbada (Tempestade de Citocinas)	24
4.2. Consequências da Infecção	26
4.2.1.Morte do Hospedeiro	26
4.2.2.Sequelas Pulmonares e Cardiovasculares.....	26
4.2.3.Consequências Neurológicas	29
4.2.4.Outras consequências	30
5. Opções Terapêuticas	32
5.1. Remdesivir	32
5.2. Ivermectina.....	33
5.3. Cloroquina e Hidroxicloroquina.....	34
5.4. Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	35
5.5. Anticorpos monoclonais.....	36
5.6. Corticosteróides.....	36
5.7. Terapêutica com Interferões (IFN).....	37
5.8. Heparina	38
5.9. Antibióticos	39
5.10. Imunoglobulinas Intravenosas (IgsIV)	39
5.11. Xuebijing (XBJ)	40
5.12. Ácido Ascórbico.....	40
6. Prevenção	42
6.1. Equipamentos de Proteção Individual (EPI)	42
6.1.1.Máscaras de Utilização Social.....	42
6.1.2.Máscaras Cirúrgicas	43
6.1.3.Semi- Máscaras FFP2 e FFP3	43
6.1.4.Batas Cirúrgicas	44
6.1.5.Fatos de Proteção Individual	44
6.1.6.Cógulas.....	45

6.1.7.Toucas	45
6.1.8.Manguitos	46
6.1.9.Proteção de Calçado	46
6.1.10.Luvas	47
6.1.11.Óculos de Proteção	47
6.1.12.Viseiras	47
6.1.13.Solução Desinfetante de Base Alcoólica	48
6.2. Medidas Sociais.....	48
7. Imunidade	51
Referências Bibliográficas	55

Índice de Figuras:

Figura 1. Esquematização temporal dos principais eventos relacionados com o vírus SARS-CoV-2, desde o primeiro caso confirmado até junho 2020, tendo por base os relatórios da Organização Mundial de Saúde.....	16
Figura 2. Representação esquemática do ciclo replicativo do vírus SARS-CoV-2	22
Figura 3. Representação esquemática da imunopatogênese da doença COVID-19	24
Figura 4. Representação esquemática dos efeitos sistêmicos desencadeados pela infecção pelo vírus SARS-CoV-2.....	26
Figura 5. Representação esquemática das consequências pulmonares da COVID-19	28
Figura 6. Máscara de Utilização Social	42
Figura 7. Máscara Cirúrgica.	43
Figura 8. Semi-Máscaras FFP2 e FFP3	44
Figura 9. Batas Cirúrgicas	44
Figura 10. Fatos de Proteção Integral	45
Figura 11. Cógulas..	45
Figura 12. Touca	45
Figura 13. Manguito	46
Figura 14. Cobre-Botas.....	46
Figura 15. Cobre-Sapatos	46
Figura 16. Luvas.....	47
Figura 17. Óculos de Proteção.....	47
Figura 18. Viseiras.	48

Índice de Tabelas:

Tabela 1. Principais vacinas contra a COVID-19 e as respectivas tecnologias utilizadas para desencadear a imunidade.....	55
--	----

1. Introdução

O vírus Severe Acute Respiratory Syndrome Associated Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), responsável pela infeção respiratória conhecida por COVID-19, surgiu em Dezembro de 2019 na província de Wuhan na China.

Em Março de 2020, após uma rápida disseminação mundial, a OMS decretou o estado de pandemia global, que perdura até ao momento e que, em apenas 5 meses já tinha registado um valor superior a 2 milhões de casos e mais de 150 000 mortes em todo o mundo.

Quando comparado a outros *Betacoronavírus*, como o SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome associated coronavirus) e o MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-associated coronavirus) responsáveis também por causar infeções respiratórias severas, o SARS-CoV2 apresenta uma maior transmissibilidade mas uma severidade de doença mais variável (de assintomática a fatal) apresentando níveis de letalidade aparentemente menores (1).

Esta infeção é caracterizada por sintomas inespecíficos com diferentes severidades, como referido anteriormente, em que os sintomas mais frequentes são febre, tosse seca, perda do olfato e do paladar e dificuldade respiratória. No entanto, 5% dos doentes com COVID-19 e 20% dos hospitalizados devido a esta infeção desenvolvem sintomatologia severa, nomeadamente, pneumonias, acabando por precisar de cuidados médicos intensivos.

É ainda importante referir que mais de 75% dos doentes hospitalizados necessitam de oxigénio suplementar (2).

Assim sendo, e tendo em conta que após mais de um ano do seu surgimento, este continua a ser, até à data de junho de 2021, o foco do dia-a-dia da população mundial. Faz todo o sentido desenvolver um trabalho em que seja possível reunir as principais informações que já temos sobre este vírus, bem como fazer um balanço daquilo que está a ser feito pelos diferentes países a nível de prevenção. Pretende-se ainda perceber, quais as opções terapêuticas que dispomos até agora, dando o devido destaque às vacinas já aprovadas, nas quais se depositam grandes expectativas, explorando as suas diferenças.

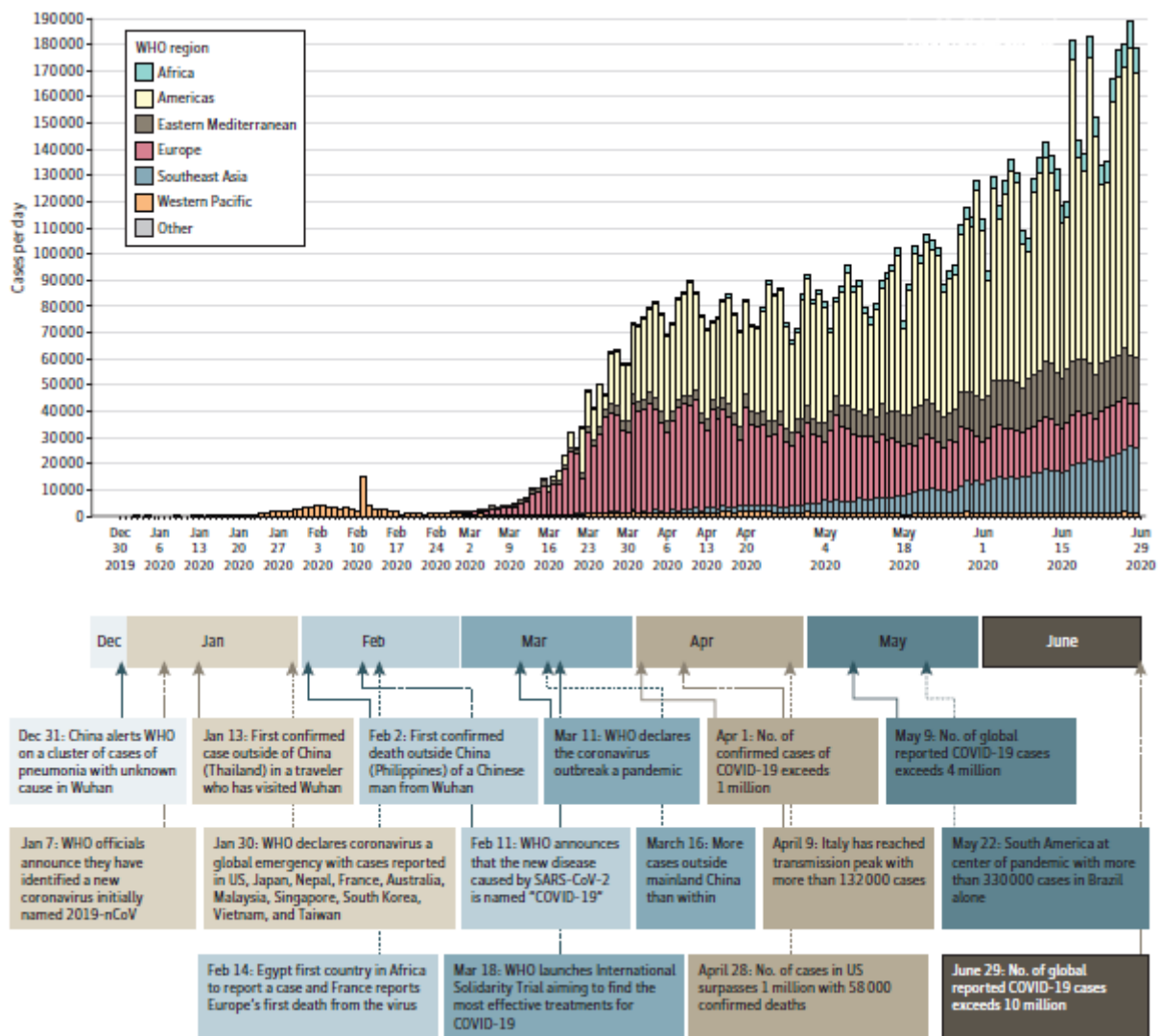


Figura 1. Esquemática temporal dos principais eventos relacionados com o vírus SARS-CoV-2, desde o primeiro caso confirmado até junho 2020, tendo por base os relatórios da Organização Mundial de Saúde. Retirado de (2).

2. Características Estruturais de SARS-CoV-2

O vírus SARS-CoV-2 pertence à família *Coronaviridae*, subfamília *Coronavirinae* e género *Betacoronavirus*, possui invólucro e apresenta um genoma de RNA (+) de cadeia simples (3).

A sua sequência genómica apresenta-se idêntica, com a sequência de outros Coronavírus, nomeadamente, em mais de 80% com a do SARS-CoV e em cerca de 50% com a do MERS-CoV (4).

Relativamente à organização do seu genoma, o SARS-COV-2 encontra-se dividido em várias “Open Reading Frames” (ORF) que vão dar origem a proteínas estruturais, como a glicoproteína S (Spike), a proteína M (Membrane), E (Envelope) e N (Nucleocapside), e proteínas não estruturais que surgem das ORF1a e ORF1b. As proteínas estruturais são produzidas através da transcrição e tradução dos RNAs mensageiros sub-genómicos que surgiram por complementaridade com a cadeia de RNA original. Por sua vez, as proteínas não estruturais advêm do RNA genómico que após a entrada na célula hospedeira é traduzido na poliproteína 1ab que após ser clivada por proteases virais (nsp3 e nsp5) dá então origem a 16 proteínas não estruturais com diversas funções sendo que, todas estão envolvidas mais ou menos diretamente no processo de replicação viral. É importante destacar que entre as 16 encontra-se a nsp12 conhecida por RNA polimerase RNA dependente que vai assegurar a replicação e transcrição viral e a nsp14 também conhecida como 3'-5'-exorribonuclease que vai permitir a correção de erros que ocorrem durante a replicação do RNA viral (5).

Estruturalmente, é importante realçar duas características deste vírus: a primeira relacionada com o descrito acima, é o facto de o SARS-CoV-2, tal como os restantes coronavírus, possuir um genoma de aproximadamente 30 kilobases (kb), o que faz deste vírus uma exceção no contexto dos vírus com genoma RNA, os quais raramente ultrapassam 10-15 kb).

Esta característica deve-se à existência de um domínio com atividade 3'-5'-exorribonuclease já referida. Esta atividade permite corrigir os erros de transcrição, que a RNA polimerase RNA-dependente naturalmente introduz, aquando da cópia do molde de RNA genómico. Este mecanismo permite assim, a correção de erros o que faz com que o SARS-CoV2, tal como os restantes vírus pertencentes a esta família, tenham uma capacidade diminuída de acumularem mutações, que contribuem para a sua evolução e adaptação, quando comparado a outros vírus RNA. Por outro lado, esta atividade permite que tenham estabilidade genómica que impede um excesso de mutações que seriam catastróficas em particular num genoma tão extenso (3).

A segunda característica prende-se com a enorme densidade de proteínas presentes no invólucro viral, sendo possível distinguir a glicoproteína S (Spike), a proteína M (Membrane) e a proteína E (Envelope) e ainda a proteína N (Nucleocapside).

Das quatro proteínas acima referidas, a mais abundante é a glicoproteína S. Esta é responsável por mediar a entrada do vírus nas células hospedeiras, através do processo de fusão do invólucro viral com a membrana celular que conseqüentemente irá dar início ao ciclo replicativo do vírus (3,4).

Relativamente à sua estrutura, esta proteína possui um domínio de ligação ao recetor (RBD), que é o responsável por mediar o contacto direto com o recetor celular ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) e ainda duas subunidades (S1 e S2), que surgem de forma independente após a clivagem proteolítica pela catepsina celular L e pela TMPRSS2

(transmembrane protease serine 2) que estão também envolvidas no processo da entrada do vírus nas células (4). Devido a esta estrutura e à função importante que desempenha no ciclo replicativo do vírus, a glicoproteína S torna-se um alvo particularmente importante quer de anticorpos quer de moléculas inibidoras (3).

Atendendo à necessidade de se ligar ao recetor celular ACE2 para conseguir entrar nas células do hospedeiro, o SARS-CoV2 apresenta tropismo celular para células que apresentam este recetor, ou seja, células da gama ACE2+ (3,4).

Quer com isto dizer-se que as células suscetíveis de serem infetadas por este vírus são células endoteliais de artérias e veias, enterócitos, células renais, células epiteliais do trato respiratório e ainda células dendríticas, monócitos e macrófagos alveolares (3).

3. Transmissão e Período de Incubação

A transmissão do vírus SARS-CoV2 pode ocorrer de duas formas: contacto direto ou indireto (6).

O contacto direto baseia-se na transmissão de gotículas durante a exposição "face-to-face", nomeadamente durante a fala, o espirro ou a tosse, sendo esta a principal forma de transmissão segundo os dados epidemiológicos.

Este tipo de contacto pode ainda surgir através da exposição prolongada (mais de 15 minutos a menos de 6 passos) com um indivíduo infetado (em período de incubação ou assintomático) ou de uma exposição mais breve com um indivíduo sintomático, isto porque o risco de transmissão aparentemente será maior no contacto com indivíduos sintomáticos (2).

Por sua vez, o contacto indireto envolve a transmissão através de objetos contaminados ou pela transmissão por via aérea através de aerossóis que podem ficar suspensos no ar até três horas (6). No entanto, não é claro que esta transmissão através de aerossóis seja uma fonte significativa fora do ambiente laboratorial (2).

Relativamente à transmissão a partir de objetos e superfícies, o seu significado clínico torna-se difícil de interpretar sem saber o número mínimo de partículas virais necessárias para despoletar o início da infeção. No entanto, aparentemente as partículas virais persistem em níveis mais elevados em superfícies impermeáveis, como o aço inoxidável, podendo ser identificadas partículas até 3 ou 4 dias após a inoculação (2). Este dado reforça a ideia da importância e necessidade de certas medidas sanitárias como a lavagem das mãos e desinfeção de superfícies como maçanetas de portas ou corrimãos (6).

A transmissão por via fecal-oral, tendo por base um relatório conjunto elaborado pela OMS e a China, não parece ser significativa na disseminação da infeção, apesar de já ter sido identificado RNA genómico viral em amostras de fezes (7).

Relativamente à transmissão por via sexual, apesar de já vários estudos terem sido realizados analisando amostras de sêmen, fluidos vaginais e até biópsias de tecido testicular, não existe um consenso uma vez que, alguns estudos apresentam resultados positivos para a presença de partículas virais enquanto noutros estudos estas partículas virais não estão presentes. Também os dados epidemiológicos não indicam que exista a possibilidade de transmissão por esta via (8,9).

Por outro lado, quanto à transmissão vertical não existem dados que mostrem evidência que exista transmissão intrauterina de uma mulher grávida infetada com o vírus SARS-CoV-2 para o seu feto. Diversos estudos realizados não detetaram filhos de mães infetadas com SARS-CoV-2 positivos para esta infeção (6,10). Contudo, estudos mais recentes evidenciam a existência de anticorpos (imunoglobulina M) contra o SARS-CoV-2 no sangue de recém-nascidos, daí que não se possa descartar a possibilidade desta via de transmissão (6).

Além disso, é ainda importante referir que independentemente de existir transmissão ou não, uma gravidez aumenta o risco de uma mulher infetada com SARS-CoV-2 ter complicações respiratórias mais severas (10).

Por último, embora não esteja confirmado que a origem da infeção por SARS-CoV-2 em humanos tenha surgido através de animais (num mercado em Wuhan) esta via de transmissão não pode ser descartada uma vez que vários animais domésticos como gatos e cães são suscetíveis a este vírus apesar de não existirem dados que comprovem esta transmissão animal-humano (6).

No que diz respeito ao período de incubação, o vírus SARS-CoV-2 de forma semelhante a outros vírus que causam infeções respiratórias apresenta um período de incubação curto (3).

Num estudo realizado em 181 pessoas com COVID-19 fora da região da província de Hubei, na China, o período de incubação médio foi de aproximadamente 5 dias com desenvolvimento de sintomas até aproximadamente 12 dias após o contacto (11).

É ainda de referir que num outro estudo, com 1099 participantes com casos sintomáticos confirmados para COVID-19 o período de incubação médio após a exposição foi de 4 dias, apresentando um intervalo interquartil de 2 a 7 dias, podendo este período de incubação ir, excecionalmente, até aos 14 dias após a exposição (7).

Tendo por base o exemplo dos dois estudos referidos acima, é possível comprovar que o período de incubação deste vírus, na maioria dos casos, é de aproximadamente 5 dias após a exposição (2). De notar também que, contrariamente ao que acontecia com o vírus SARS-CoV, neste vírus, o indivíduo já é transmissor antes de apresentar sintomas, ou seja, durante o período de incubação o indivíduo já pode transmitir a infeção, contribuindo assim para uma maior transmissibilidade que se vai refletir numa maior disseminação (3).

Por fim, cabe ainda referir que é durante este período de incubação que se dá a replicação viral nas células epiteliais que revestem as mucosas do nariz e garganta, células estas que expressam o recetor ACE2 como já referido anteriormente (3). Esta replicação vai ser a primeira fase do processo de patogénese desta infeção, como iremos abordar no próximo capítulo.

4. Patogénese

4.1. Fases do processo de Patogénese

4.1.1. Replicação Viral

Na primeira fase do processo de patogénese do vírus SARS-CoV-2, que muitas vezes ocorre ainda durante o período de incubação, as células alvo deste vírus são as células epiteliais do trato respiratório superior. Assim sendo, as partículas virais ligam-se através da glicoproteína S ao recetor ACE2 presente na membrana celular deste tipo de células e de seguida, a TMPRSS2 vai permitir a clivagem da subunidade S2 permitindo a fusão da partícula viral com a membrana plasmática da célula hospedeira e conseqüentemente a entrada do vírus na célula alvo (2). Por outro lado, caso a TMPRSS2 não esteja presente na superfície da célula o vírus pode também entrar na célula, após a ligação ao recetor ACE2, pela via endocítica através de endossomas, sendo o seu processamento feito através de catepsinas, nomeadamente a catepsina L, já no citosol da célula hospedeira (12).

Após a sua entrada, o genoma viral é libertado no citosol da célula onde vai ocorrer a sua replicação e transcrição. Este genoma pode funcionar diretamente como RNA mensageiro permitindo a transcrição das ORF1a e ORF1b que, como já referido anteriormente, vão dar origem à poliproteína 1ab que após ser clivada origina diversas proteínas estruturais. Por outro lado, através da ação da replicase (RNA polimerase RNA dependente), este genoma pode originar diversos RNAs sub-genómicos complementares à cadeia original a partir dos quais vai surgir a transcrição das restantes ORF que darão origem às 4 proteínas estruturais já mencionadas, bem como às proteínas acessórias da partícula viral através da sua tradução que ocorre no retículo endoplasmático. Por último, ainda neste compartimento vai ocorrer a morfogénese da partícula viral culminando com a libertação da mesma por exocitose (4,13,14).

Devido ao envolvimento da ACE2 neste processo, uma das hipóteses colocadas no início desta situação pandémica foi se a suscetibilidade a este vírus estaria aumentada em indivíduos que fazem medicação com inibidores e antagonistas desta enzima (IECA e ARA).

No entanto, vários estudos observacionais demonstraram que não existe relação entre a toma destes fármacos e o aumento da suscetibilidade a esta infeção nem com o aumento da possibilidade de hospitalização, não existindo um aumento da mortalidade entre doentes com esta medicação ou sem a mesma (2,15).

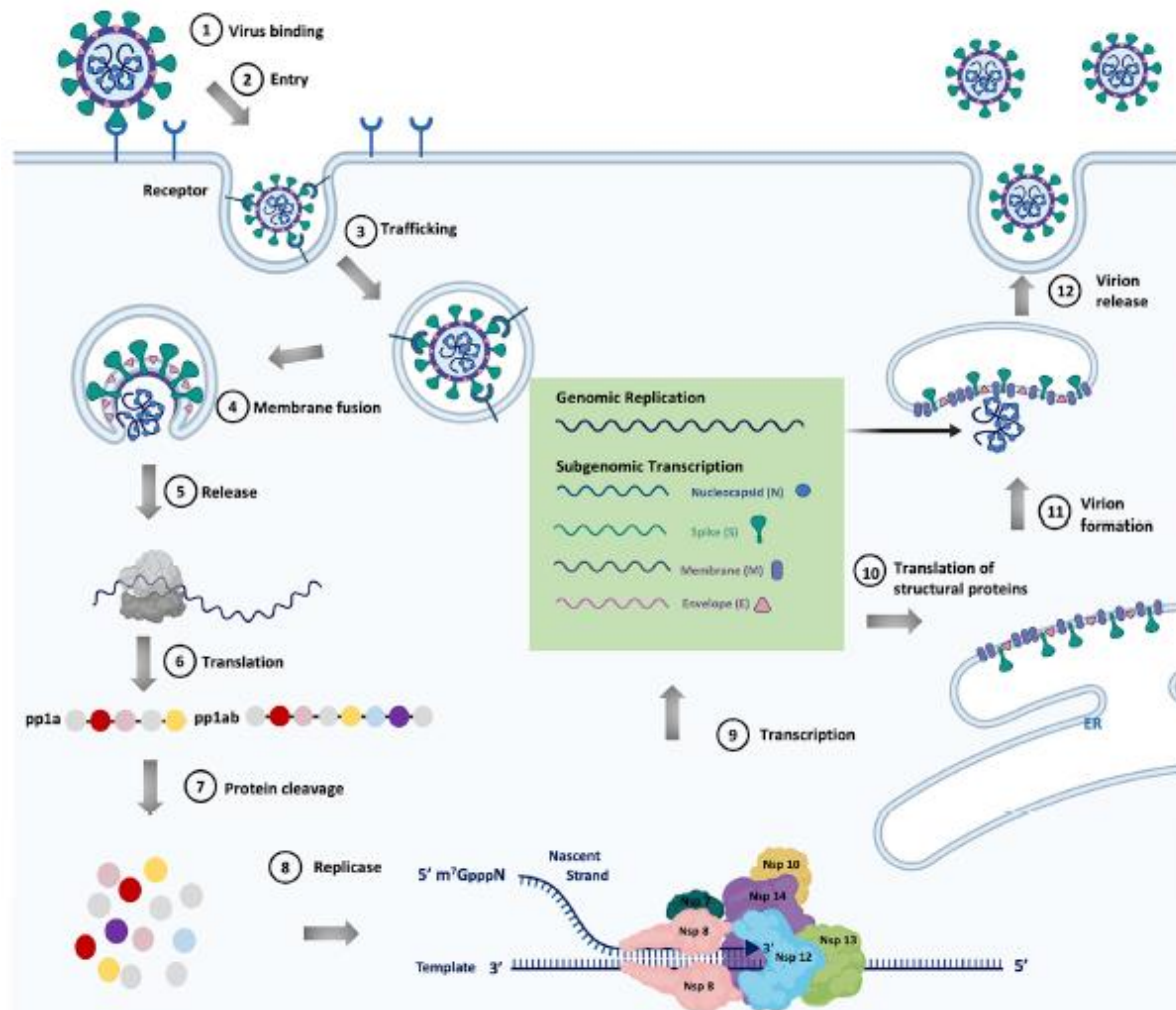


Figura 2. Representação esquemática do ciclo replicativo do vírus SARS-CoV-2. Retirado de (14).

4.1.2. Resposta Imunitária e Colonização Pulmonar

Do ponto de vista imunológico, aquando da entrada do vírus na célula, é importante referir que diferentes proteínas e componentes virais (PAMPs) vão ser reconhecidos por recetores de imunidade inata (TLRs). Estes podem estar localizados na membrana plasmática da célula alvo, como o TLR4 ou nos endossomas através dos quais o vírus entra na célula como o TLR8, TLR7 e TLR3. A ativação destes recetores vai induzir a translocação de fatores de transcrição para o núcleo que vão permitir desencadear respostas específicas de imunidade inata. Para além destes recetores, também no citosol se encontram recetores de imunidade inata, estes em conjunto com os primeiros vão permitir que sejam ativados genes relacionados com a produção de citocinas pró-inflamatórias ou com a produção de interferões do tipo I (alfa) e do tipo III (lambda) que ao serem secretados para o meio extracelular ligam-se a outras células próximas da célula infetada permitindo criar um “anti-viral state” em que essas células mesmo em contacto com o vírus não permitem a sua replicação ou a produção de proteínas virais. Se a carga viral não for muito elevada e a resposta inata for adequada o combate ao vírus dá-se rapidamente não existindo sintomas ou apenas sintomatologia leve. (16)

Nos estados mais avançados da infeção, quando a replicação explicada anteriormente aumenta, a barreira epitelial-endotelial fica comprometida permitindo que as partículas virais

infetem células endoteliais pulmonares como os pneumócitos, principalmente os pneumócitos tipo II (2).

Nestas células, tal como referido no ponto anterior para as células epiteliais do trato respiratório superior, ocorre a entrada do vírus na célula, o que vai ativar os recetores de imunidade inata, ativando uma cascata de sinalização que conduz às primeiras respostas imunitárias na tentativa de combater e eliminar o vírus. Contudo, neste tipo de células, alguns destes mecanismos podem levar à morte da célula hospedeira, sendo que nos pneumócitos tipo II essa ocorre predominantemente de uma forma necrótica, tendo o nome de piroptose. A piroptose é um processo altamente inflamatório uma vez que os componentes celulares que são libertados durante este processo (DAMPs) ligam-se a células próximas transmitindo e acentuando este sinal inflamatório.

Este estado inflamatório vai atrair macrófagos alveolares e células dendríticas que irão secretar ainda mais interferões do tipo I que por sua vez vão ativar os macrófagos alveolares convertendo-os em macrófagos pró-inflamatórios promovendo as vias de apresentação de antígenos (17).

Seguidamente, estas vias de apresentação de antígenos estimulam a chegada de linfócitos T (CD4 e CD8) assim como a proliferação de linfócitos B e os anticorpos que estes produzem. Estes anticorpos contra o SARS-CoV-2 são fundamentalmente IgM e IgG sendo que os IgM deixam de ser detetados ao fim de 12 semanas após a infeção permanecendo apenas os IgG (13).

Nesta fase, estamos perante uma pneumonia ligeira com inflamação disseminada em que existe destruição e comprometimento de alguns pneumócitos. Um estudo realizado em primatas demonstrou que, no seguimento desta fase da patogénese, surgiram lesões histológicas a nível alveolar (pneumócitos tipo I e II) na maioria dos animais presentes no estudo. Nestes era visível uma extensa necrose de tecido alveolar, mas também a presença de membranas hialinas em alguns dos pneumócitos afetados. Em áreas com lesões mais avançadas foi ainda possível observar hiperplasia dos pneumócitos tipo II (18). Estas lesões alveolares podem então ser responsáveis por alguns dos sintomas característicos nesta fase, uma vez que, os pneumócitos tipo I são cruciais no processo das trocas gasosas que ocorrem a nível pulmonar, o comprometimento destas trocas gasosas pode estar na origem das dificuldades respiratórias observadas em doentes graves com COVID-19. Por sua vez, os pneumócitos tipo II através da produção de surfactante são essenciais na regeneração dos pneumócitos tipo I afetados e o seu comprometimento pode afetar o processo de reparação e regeneração do epitélio alveolar que vai ser um fator importante na recuperação do doente. Por último, também a presença de membranas hialinas pode também estar na origem das dificuldades respiratórias (1).

Assim sendo, conseguimos concluir que, nesta fase da doença existem muitos fatores que vão ser decisivos para que o doente entre em fase de recuperação ou para que a doença progrida e surja a terceira fase do processo de patogénese que iremos abordar a seguir. No entanto, caso a carga viral seja baixa e o indivíduo imunocompetente, é de esperar que, ao fim de aproximadamente 2 semanas o doente esteja em recuperação (17).

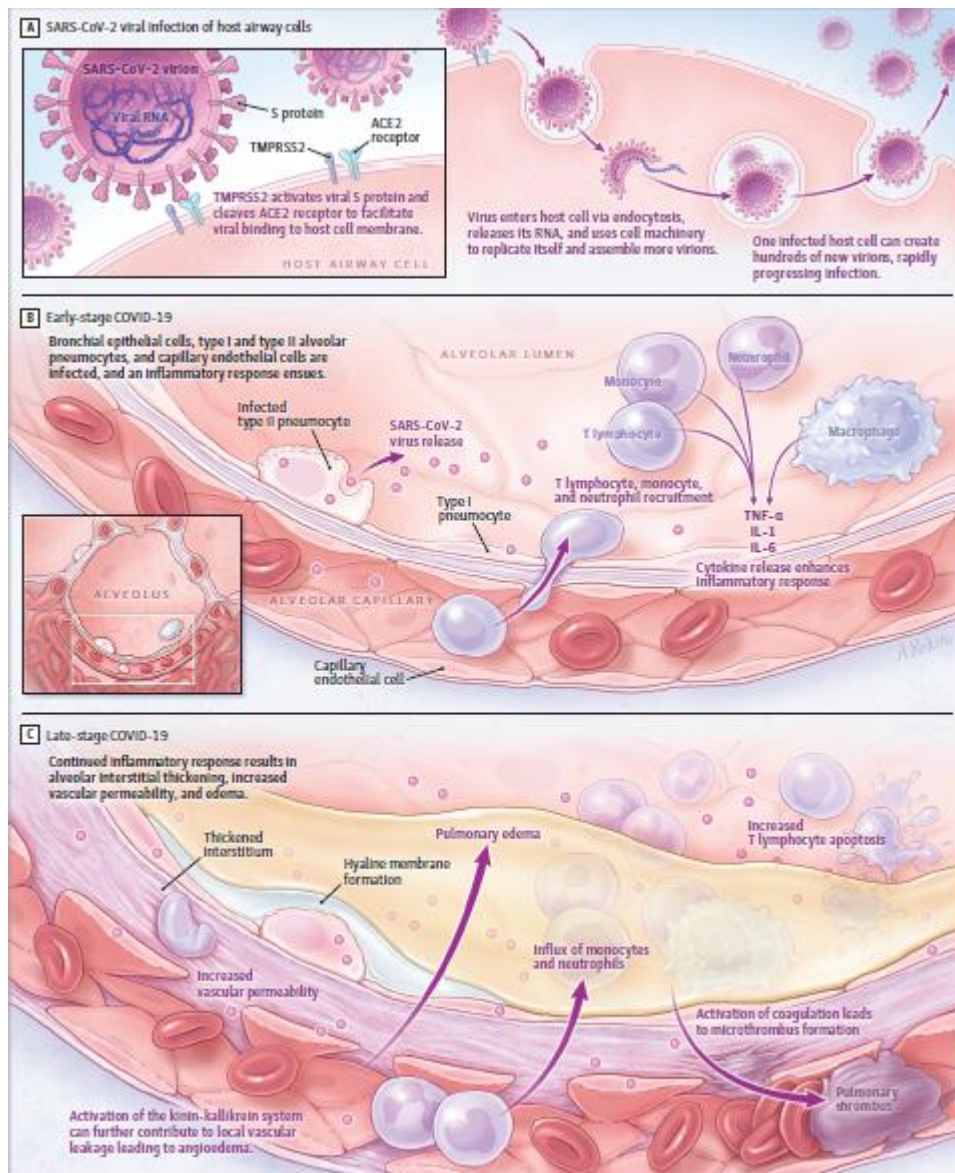


Figura 3. Representação esquemática da imunopatogénese da doença COVID-19. Retirado de (2).

4.1.3. Reação inflamatória Exacerbada (Tempestade de Citocinas)

Se contrariamente ao descrito em cima, existir uma elevada carga viral ou a resposta imunológica inata do indivíduo não for suficiente e/ou eficaz, não se gera um “anti-viral state” através da libertação de interferões o que faz com que exista uma maior proliferação viral entre as células. Verifica-se um estímulo exacerbado devido à destruição celular dos pneumócitos que vai atrair macrófagos ativando-os em macrófagos pró-inflamatórios. Estes terão a capacidade de produzir e libertar citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, IL-8 e TNFalfa. Estas são secretadas para a corrente sanguínea causando o extravasamento de fluido sanguíneo para o espaço intersticial o que consequentemente vai originar edema que se pode estender até aos alvéolos pulmonares dando origem a edema alveolar. Este edema é responsável pelas dificuldades respiratórias que se verificam nesta fase, uma vez que dificulta as trocas gasosas de oxigénio e dióxido de carbono que ocorrem nos pulmões (17,19).

Estas citocinas pró-inflamatórias vão ativar a expressão das moléculas de adesão no endotélio, como as V-CAMs, que vão provocar um influxo de células imunitárias, nomeadamente neutrófilos e monócitos, para os alvéolos.

Uma vez que estes monócitos vão libertar mais citocinas pró-inflamatórias que por sua vez vão provocar um influxo ainda maior de monócitos para os alvéolos estamos perante um mecanismo de feedback positivo. Este mecanismo é assim responsável por uma parte da necrose do tecido pulmonar que se verifica nesta doença, o que também vai acentuar as dificuldades respiratórias já referidas anteriormente (2,17).

Por outro lado estas citocinas pró-inflamatórias têm ainda capacidade de ativar fatores pró-coagulantes, inibindo ao mesmo tempo a produção de fatores anticoagulantes, o que a nível dos capilares alveolares se traduz na produção de trombos podendo causar em última instância uma embolia pulmonar. Entre estes fatores encontra-se a elastase que leva à libertação de bradicinina que por sua vez, vai amplificar ainda mais a tempestade de citocinas pró-inflamatórias.

No seu conjunto todos estes fatores e consequentes sintomas levam ao chamado ARDS (acute respiratory distress syndrome) (20).

Na prática clínica todo este processo a nível pulmonar pode ser comprovado através de imagens computadorizadas que comprovam a existência deste edema pulmonar que já foi referido. Num estudo utilizando modelos não humanos em que se avaliou, entre outros, dados relativos à patogênese desta infeção, as lesões histológicas do tecido pulmonar de quatro primatas com COVID-19, foi possível concluir que independentemente da sua idade todos apresentavam lesões principalmente a nível dos alvéolos e dos bronquíolos. Adicionalmente, conseguiu-se observar que estas áreas se encontravam preenchidas por um edema constituído por proteínas, fibrina, macrófagos e ainda alguns linfócitos e neutrófilos apesar de estes estarem em menor quantidade. Por outro lado, verificou-se que existiu necrose epitelial com perda de bastante epitélio alveolar (18).

Tal como no estudo referido acima, também estudos realizados através de autópsias em indivíduos com COVID-19 confirmaram e demonstraram os efeitos desta fase do processo de patogênese. Estes têm demonstrado o espessamento difuso da parede alveolar com presença de macrófagos e células mononucleadas e ainda a presença de edema (2).

O aumento da bradicinina referido acima e a desregulação a nível da proporção entre ACE/ACE2, também causada pela infeção, leva à dilatação dos vasos sanguíneos e a hipotensão. A bradicinina pode ainda causar diminuição do potássio (hipocaliémia) o que, entre outras consequências, pode causar arritmias (21,22).

Este aumento é assim responsável por alguns dos principais sintomas desta infeção, para além dos já referidos, salienta-se ainda as dores de cabeça, a perda de olfato e paladar e a mialgia. A bradicinina vai também estimular os recetores do nervo vago, o que a nível do SNC se irá traduzir na produção do estímulo da tosse normalmente “seca”. De forma indireta, esta é ainda responsável pelo aumento da prostaglandina 2 (PG2) que pode causar febre e diarreia, vómitos e náuseas quando atua no tecido intestinal (22).

4.2. Consequências da Infecção

4.2.1. Morte do Hospedeiro

No seguimento do ponto anterior, existem várias causas que podem levar à morte por infecção do SARS-CoV-2.

A dilatação dos vasos sanguíneos e a hipotensão em conjunto com o extravasamento de fluidos sanguíneos causa uma diminuição da irrigação dos principais órgãos vitais o que pode levar a uma falência múltipla de órgãos (multi organ dysfunction syndrome), conduzindo a um estado de sépsis generalizada à qual o indivíduo pode não resistir.

A hipocaliémia para além de poder levar a arritmias pode culminar com uma paragem cardiorrespiratória (22,23).

Por último, a infecção por SARS-CoV-2 pode levar ainda a que surjam infecções bacterianas secundárias oportunistas, uma vez que o estado debilitado do sistema imunitário do hospedeiro favorece o seu aparecimento, sendo que, este cenário é mais provável de ocorrer sem situações de hospitalização uma vez que o ambiente hospitalar proporciona mais esta transmissão microbiana. Este tipo de infecção torna o prognóstico ainda mais reservado (23).

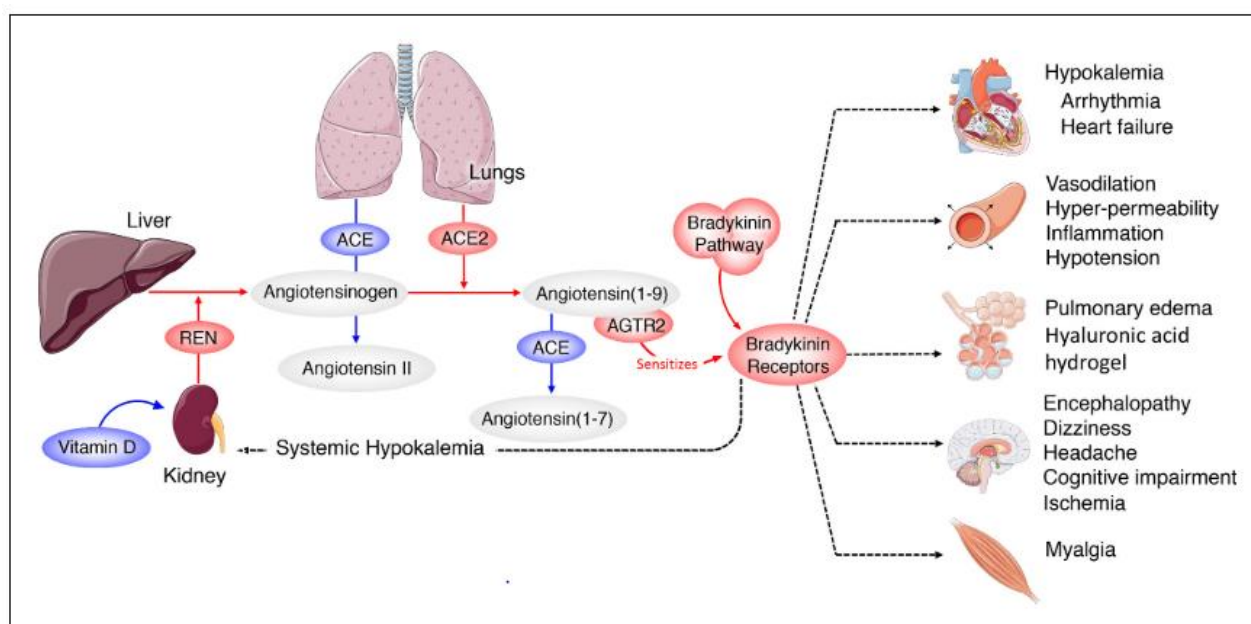


Figura 4. Representação esquemática dos efeitos sistêmicos desencadeados pela infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Retirado de (21).

4.2.2. Sequelas Pulmonares e Cardiovasculares

Entre as formas mais comuns de sequelas pulmonares devido à doença COVID-19 encontram-se o dano alveolar difuso e a pneumonia (24). O dano alveolar difuso consiste na presença de membranas hialinas (exsudados intra-alveolares) assim como na hiperplasia de pneumócitos tipo II podendo culminar em fibrose pulmonar (25).

Num estudo efetuado em doentes que estiveram hospitalizados com COVID-19 após estes apresentarem dois testes RT-PCR negativos e terem alta clínica demonstrou que, para além do dano alveolar difuso, existiam ainda partículas virais em alguns pneumócitos,

descamação de pneumócitos tipo II, presença de exsudados e ainda inflamação intersticial onde se verificou a presença de células imunitárias como monócitos e macrófagos. Foi possível concluir que os doentes estavam perante alterações respiratórias crónicas associadas a diversas doenças, entre elas, pneumonias como referido anteriormente. Este estudo concluiu ainda que existem efetivamente consequências pulmonares pós-COVID-19, no entanto não é ainda possível afirmar a sua duração e reversibilidade (26).

Adicionalmente, a doença COVID-19 afeta ainda a circulação pulmonar, uma vez que a vasoconstrição pulmonar hipóxica (HPV) ocorre numa tentativa de resposta à hipóxia alveolar presente devido ao edema pulmonar e à pneumonia que muitas vezes se verifica em doentes graves com COVID-19. No entanto, quando esta HPV fica comprometida os “shunts” intrapulmonares causam o decréscimo dos níveis de oxigénio presente no fluxo sanguíneo dos vasos pulmonares contribuindo para um défice de fornecimento de oxigénio assim como para a falha múltipla de órgãos já referida anteriormente.

Por último, é ainda importante referir que, em diversos estudos realizados em doentes com COVID-19 foi identificada uma condição apelidada de coagulação vascular disseminada, que se caracteriza pela formação de microtrombos em diferentes órgãos, incluindo na circulação pulmonar. Estes microtrombos estão na origem dos tromboembolismos venosos que ocorrem em consequência desta doença e que são responsáveis por uma percentagem significativa de mortes (27).

As consequências de todos estes acontecimentos referidos nos parágrafos anteriores manifestam-se através de uma oxigenação alveolar reduzida, acidose e hipoxemia. Estas sequelas caso não recebam o tratamento adequado e eficaz podem causar a morte do doente por insuficiência respiratória ou lesões pulmonares permanentes (28).

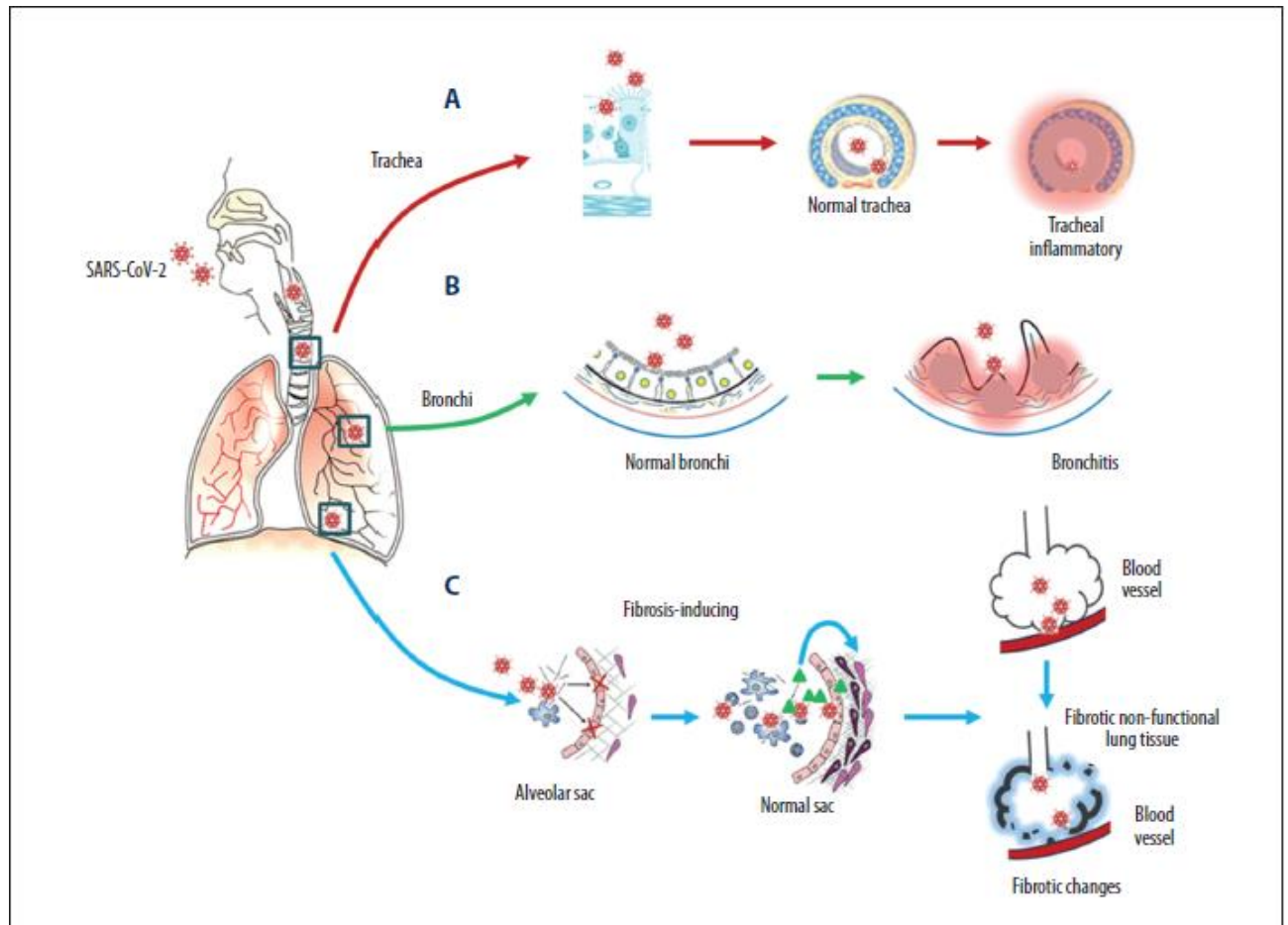


Figura 5. Representação esquemática das consequências pulmonares da COVID-19. Retirado de (29).

Por outro lado, entre as várias consequências da doença COVID-19 severa, o colapso cardiovascular parece ser a mais grave e potencialmente letal, este consiste na perda significativa de funções cardíacas em geral que se pode traduzir em arritmias, enfarte agudo do miocárdio e até paragem cardíaca (30).

Uma das causas deste colapso cardiovascular que mais se verificou em doentes com COVID-19 foi a lesão miocárdica, esta manifesta-se através da elevação dos níveis séricos de troponina que ao se encontrarem em valores acima do percentil 99 do valor superior de referência podem estar associados à mortalidade. Por essa mesma razão pensa-se que a lesão miocárdica pode ser a principal causa na origem da mortalidade verificada nestes doentes.

Relativamente ao mecanismo através do qual este vírus afeta o sistema cardiovascular existem diversas hipóteses, entre elas o facto de o vírus SARS-CoV-2 infetar células que apresentam o recetor ACE2 como por exemplo, células epiteliais e pulmonares mas também células cardíacas e das paredes dos vasos sanguíneos. Assim sendo, este vírus consegue diretamente causar danos neste tipo de células (31). Por outro lado, o recetor ACE2 é ainda um importante regulador da pressão arterial podendo esta infeção criar algum tipo de desregulação a nível da mesma que possa causar uma maior severidade da doença, principalmente em doentes que já tenham comorbilidades como hipertensão.

No entanto, evidências recentes defendem ainda que as consequências e complicações cardiovasculares que surgem na doença COVID-19 devem-se à disfunção endotelial causada pelo ataque viral direto, como já referido no parágrafo anterior, mas principalmente devido à influência da “tempestade de citocinas” nos processos de coagulação. Os níveis elevados das várias citocinas envolvidas comprometem irreversivelmente a integridade dos vasos sanguíneos assim como das propriedades anti-trombóticas e anti-inflamatórias do endotélio, podendo ser esta a possível causa dos eventos trombóticos relatados em casos de COVID-19 severa (30).

Em suma, um estudo realizado na Alemanha em doentes recuperados recentemente da COVID-19 mostrou que, independentemente das condições pré-existentes dos doentes, 78% apresentavam algum tipo de consequência cardíaca e 60% apresentavam inflamação miocárdica contínua (32).

Por último, é possível concluir que indivíduos com comorbilidades cardiovasculares parecem ter uma maior taxa de mortalidade associada a esta doença, razão pela qual indivíduos com hipertensão ou problemas cardiovasculares são considerados um dos grupos de risco desta doença (30). Por outro lado, conseguimos perceber que existe ainda a necessidade de realização de mais estudos com maior duração temporal para que seja possível avaliar as consequências cardiovasculares a longo prazo, assim como a sua reversibilidade (32).

4.2.3. Consequências Neurológicas

Cada vez mais estudos têm comprovado que a infeção por SARS-CoV-2 envolve o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP), afetando direta ou indiretamente os neurónios e levando a possíveis sequelas neurológicas a longo prazo.

Apesar de inicialmente se considerar que este vírus teria grandes dificuldades em atravessar a barreira hematoencefálica, estudos *post mortem* em doentes com COVID-19 demonstraram que o recetor ACE2, ao qual a glicoproteína S se liga, é altamente expresso em células endoteliais microvasculares do cérebro. Estes estudos concluíram também que a glicoproteína S tem a capacidade de afetar e comprometer a integridade da barreira hematoencefálica em diferentes níveis e ainda que esta mesma glicoproteína pode induzir a resposta inflamatória das células endoteliais microvasculares que alteram a função da membrana hematoencefálica.

Assim sendo, estas conclusões permitem confirmar que este vírus consegue de facto atravessar a barreira hematoencefálica e infetar as células cerebrais, bem como perceber a causa do aparecimento de sintomas neurológicos, a formação de microtrombos a nível dos vasos cerebrais e ainda as a ocorrência de encefalites associadas à COVID-19 (28).

De entre todas as complicações neurológicas registadas devido à COVID-19 as mais frequentes são a anosmia, ageusia e dores de cabeça. No entanto, complicações mais sérias como acidentes vasculares cerebrais, convulsões e encefalopatias também foram relatadas.

Um estudo comparativo que analisou a similaridade entre as consequências neurológicas do vírus SARS-CoV-2 e outros coronavírus (SARS-CoV e MERS-CoV) concluiu que existem de facto similaridades entre as sequelas neurológicas destes três vírus. No entanto, a extensão e abrangência destes vírus e o número de infetados que cada um deles causou são bastante diferentes, o que poderá ter influência nesta análise (33).

Por outro lado, um estudo realizado em 58 doentes internados com COVID-19 numa unidade de cuidados intensivos demonstrou que foram observados sinais de distúrbios psicológicos em 14% dos doentes aquando da admissão nesta unidade e em 67% após o

tratamento envolvendo sedação ou um bloqueador neuromuscular, o que permite concluir que estamos perante um aumento considerável. Foi ainda relatado que a agitação estava presente em 69% dos doentes após a suspensão dos tratamentos, bem como confusão generalizada. No momento da alta hospitalar 33% dos doentes apresentavam desatenção, desorientação e falta de coordenação nos movimentos em resposta a um estímulo (34).

Adicionalmente, é importante referir que algumas consequências neurológicas observadas, como a encefalopatia e momentos de delírios, em doentes com COVID-19 internados e após a doença devem-se à situação de hipóxia prolongada causada pelo vírus SARS-CoV-2 (35). Isto porque, a pneumonia secundária causada pela infeção deste vírus causa insuficiência respiratória que vai conduzir a uma situação de hipoxia. Esta situação acaba muitas vezes por se prolongar causando danos cerebrais. O estado de hipoxia associado à hipercapnia, vasodilatação periférica, metabolismo anaeróbio e acumulação de metabolitos tóxicos induz progressivamente as lesões cerebrais devido ao desenvolvimento do inchaço neural e edema cerebral (36).

Relativamente a sequelas neurológicas a longo prazo em sobreviventes a esta doença não existe ainda um vasto conhecimento que permita fazer uma análise detalhada. No entanto, evidências sugerem fortemente que estes doentes encontram-se em grande risco de subsequentemente desenvolver doenças neurológicas, em particular a doença de Alzheimer. A base desta hipótese está no facto de se ter demonstrado que a inflamação sistémica promove o declínio cognitivo assim como o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, o que torna provável que os doentes recuperados da doença COVID-19 experienciem o processo de neurodegeneração no futuro apesar de serem necessários mais estudos para avaliar esta possível correlação. Fatores como elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, disfunção respiratória aguda e a necessidade de ventilação assistida são apontados como possíveis causas do declínio cognitivo observado nestes doentes (29).

4.2.4. Outras consequências

As consequências e sequelas para a saúde a longo prazo derivadas da doença COVID-19 permanecem pouco claras, uma vez que ainda não existe um elevado número de estudos a analisar estas situações tendo em conta a curta janela temporal desde o aparecimento deste vírus.

Assim sendo, analisou-se um estudo decorrido entre janeiro e maio de 2020, com duração de seis meses, em que se avaliou doentes recuperados da doença COVID-19 após a sua alta hospitalar investigando os fatores de risco associados, nomeadamente a severidade da doença. Deste estudo concluiu-se que 63% dos doentes apresentavam fadiga e fraqueza muscular, 26% tinham dificuldades em dormir e 23% foram diagnosticados com ansiedade ou depressão. Doentes que apresentaram uma maior severidade da doença durante o internamento hospitalar apresentavam lesão renal aguda com uma taxa de filtração glomerular diminuída (37).

Relativamente às consequências renais, um estudo recente demonstrou que o rim humano é um alvo específico do vírus SARS-CoV-2 uma vez que foram analisados rins *post-mortem* e se encontraram antígenos deste mesmo vírus acumulados nos túbulos renais, o que sugere que o SARS-CoV-2 infeta diretamente as células renais induzindo a lesão renal aguda e ainda a disseminação viral pelo corpo. O tropismo do vírus SARS-CoV-2 para as células renais é explicado pelo facto de este ter uma maior afinidade para células que expressam o recetor ACE2, como as células do túbulo renal.

Por outro lado, estudos adicionais relatam ainda que 40% dos doentes hospitalizados com COVID-19 apresentaram hematúria e proteinúria na admissão hospitalar e que através de tomografia computadorizada foi possível observar inflamação e edema renal.

É ainda importante referir que o vírus SARS-CoV, apesar de também afetar as células do túbulo renal, apresentava menor afinidade para as mesmas, o que pode ser comprovado pela ausência de antigénios neste tecido. Assim sendo, pensa-se que o facto de este vírus afetar as células renais está relacionado com o síndrome de libertação de citocinas e com a falência múltipla de órgãos. Por esta razão, é colocada a hipótese de esta ser também a razão subjacente à lesão aguda renal causada pelo SARS-CoV-2, no entanto não existem ainda dados que o permitam confirmar (38).

Quanto às consequências psicológicas, analisou-se uma revisão sistemática das evidências que temos atualmente que tinha como objetivo perceber os impactos da doença COVID-19 na saúde mental, não apenas dos doentes recuperados mas da população em geral. Para isso, analisaram-se 43 estudos, dos quais apenas dois avaliaram doentes recuperados, uma avaliou doentes com perturbações psiquiátricas pré-existentes e entre os outros encontravam-se estudos realizados com profissionais de saúde e também outros realizados com um público geral.

Nos dois estudos que avaliaram doentes percebeu-se a presença de níveis elevados de sintomas de stress pós-traumático e um aumento significativo de sintomas depressivos. Um estudo com doentes com transtornos psiquiátricos pré-existentes confirmou o aumento destes sintomas psiquiátricos, ou seja, ao avaliar-se doentes com distúrbios alimentares como bulimia e anorexia concluiu-se que cerca de 40% relataram um aumento destes sintomas e mais de 50% revelou ter sintomas adicionais de ansiedade. Por sua vez, estudos que avaliaram profissionais de saúde relataram aumento dos sintomas de ansiedade, depressão, cansaço, sofrimento psicológico e má qualidade do sono, tendo ainda sido apontado níveis mais elevados de transtorno obsessivo-compulsivo quando comparado com o público geral. Por último, os estudos realizados no público geral relataram uma diminuição do bem estar psicológico geral e um aumento dos estados de ansiedade e depressão quando comparativamente a antes do início da pandemia.

Foi ainda possível identificar que existe uma variedade de fatores associados a uma maior predisposição para o desenvolvimento deste tipo de sintomas. Nomeadamente, pessoas do género feminino, pessoas com problemas de saúde anteriores, profissionais de saúde e familiares de doentes com COVID-19 (39).

Por último, devemos ainda referir as consequências hepáticas desta infeção. Apesar de o recetor ACE2 ser pouco expresso a nível hepático, apenas 3% dos hepatócitos expressam este recetor, acredita-se que esta presença em conjunto com os efeitos locais da inflamação sistémica e a possível toxicidade iatrogénica sejam responsáveis pelo início da lesão hepática observada em doentes com COVID-19 (40). O envolvimento hepático é comprovado pela elevação das aminotransferases (AST e ALT) e da lactato desidrogenase (LDH). Várias análises e relatórios clínicos sugerem que a elevação destes valores e a disfunção hepática subjacente pode ser uma expressão de uma evolução pior da doença. Por sua vez, a elevação apenas do valor das amitotransferases pode ser uma indicação indireta do efeito da inflamação sistémica.

No entanto, uma vez que a elevação destes valores não é demasiado acentuada não foram até ao momento relatados casos de colestase intra-hepática ou de insuficiência hepática. Acredita-se que esta alteração de valores hepáticos seja provisória e que após a recuperação da infeção estes marcadores voltem aos valores normais (40).

5. Opções Terapêuticas

Desde dezembro de 2019, quando o vírus SARS-CoV-2 surgiu e se começou a espalhar por todo o mundo, que a comunidade científica tem procurado uma opção farmacoterapêutica para o tratamento da doença COVID-19. No entanto, até ao momento de abril de 2021 nenhuma terapêutica específica foi aprovada para o tratamento desta doença.

Apesar disso, várias opções estão a ser estudadas e iremos abordar algumas delas a seguir, sendo que é importante ter em conta que os estudos clínicos publicados apresentam algumas limitações metodológicas como por exemplo, a duração dos estudos, o seguimento dos doentes e a ausência de um grupo controlo, devido ao ambiente de emergência em que foram realizados. Não obstante, já foi possível através dos mesmos retirar algumas conclusões, nomeadamente, a importância do momento de administração das diferentes classes de fármacos para que tenham a maior eficácia clínica. Aparentemente, fármacos antivirais como o Remdesivir devem ser administrados logo após o início dos sintomas durante a fase da replicação viral. Por sua vez, agentes imunomoduladores como o Tocilizumab ou corticosteróides podem ter mais eficácia quando administrados na fase da reação inflamatória exacerbada e desenvolvimento da pneumonia. Por último, fármacos como a heparina tomam um papel essencial quando estamos perante coagulopatias desencadeadas por esta doença (41).

5.1. Remdesivir

O Remdesivir é um pró-fármaco desenvolvido primeiramente para o tratamento do vírus Ebola. Apresenta-se como um análogo da adenosina atuando através da interrupção da transcrição do RNA viral sendo por isso um agente antiviral de largo espectro. Este fármaco não é recomendado em pessoas com comprometimento renal severo (TFG abaixo inferior a 30 mL/min) ou com lesão hepática grave. Apresenta como principais efeitos adversos diarreia, náuseas, elevação dos valores das enzimas hepáticas, hipotensão e paragem respiratória (42).

A utilização deste fármaco no tratamento adjuvante da doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 deve-se à existência de dados que comprovam que em modelos não humanos, ratos, infetados com o vírus SARS-CoV o Remdesivir reduziu a carga viral e a patologia pulmonar quando administrado antes do pico da replicação viral, não se verificando os mesmos resultados após este mesmo pico. Por sua vez, dados de estudos em modelos primatas não humanos infetados com MERS-CoV revelaram também uma redução dos sinais clínicos, das lesões pulmonares e ainda da carga viral, sendo importante referir que o regime de tratamento foi iniciado 12 horas após a inoculação do vírus o que demonstra mais uma vez a importância da administração deste fármaco numa fase inicial. Assim sendo, uma vez que a sequência genómica do SARS-CoV-2 apresenta-se idêntica em mais de 80% com a do SARS-CoV e em 50% com a do MERS-CoV supõe-se que fármacos eficazes contra estes dois vírus sejam também eficazes contra o SARS-CoV-2 (41,42).

Após a interpretação de diversos estudos e ensaios clínicos relativos à efetividade do Remdesivir no tratamento da doença severa COVID-19, e uma vez que na sua maioria os resultados são ambíguos, realizou-se uma meta-análise que tinha como objetivo sintetizar a informação disponível de vários estudos e ensaios clínicos sobre este tópico.

Nesta meta-análise foram avaliados treze estudos. Quatro desses estudos compararam três grupos distintos: grupo placebo, grupo tratado com Remdesivir durante 10 dias e grupo tratado com Remdesivir durante apenas 5 dias, fornecendo entre os quatro estudos dados sobre 2049 indivíduos. Avaliaram-se parâmetros como a evolução clínica dos doentes e a sua recuperação. Desta análise concluiu-se que este fármaco pode efetivamente ter efeitos positivos

na melhoria do estado clínico bem como na recuperação clínica de doentes hospitalizados com COVID-19, podendo por isso ser considerado como uma opção para tratamento adjuvante desta doença em casos de doentes hospitalizados e em que a doença se apresenta como severa, caso esta terapêutica esteja acessível. No entanto, uma abordagem visando a quantificação da carga viral e a sua variação durante o tratamento com este fármaco não foi realizada, o que se revela uma lacuna nos estudos desta terapêutica uma vez que este é o parâmetro virológico mais relevante (43).

5.2. Ivermectina

A Ivermectina apresenta-se como um agente anti-helmíntico (antiparasitário) conhecido por atuar através da estimulação do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) permitindo um influxo de iões de cloro que resulta numa hiperpolarização celular o que se traduz na paralisia do organismo portador da doença. Outra hipótese colocada para este mecanismo de ação é a imunomodulação da resposta do hospedeiro através da ativação de neutrófilos e do aumento dos níveis da proteína C reativa assim como da interleucina 6.

Recentemente, para além desta função anti-parasitária foi descoberta a sua ação antiviral já tendo sido demonstrada a sua eficácia contra alguns vírus *in vitro*, nomeadamente aqueles pertencentes à família *Flaviviridae*, como o vírus da febre de dengue ou o da encefalite japonesa.

Por essa razão foi avaliada e reconhecida a sua eficácia na eliminação do vírus SARS-CoV-2 em estudos *in vitro*. Apesar do mecanismo de ação através do qual isto acontece não ser ainda conhecido, pensa-se que esteja relacionado com a inibição do transporte mediado por importinas alfa/ beta1 das proteínas virais para dentro e fora do núcleo da célula hospedeira. As importinas são uma classe de carioferinas, apresentando-se como a classe principal de recetores de transporte solúveis envolvidos no transporte núcleo-citoplasma.

Assim sendo, este fármaco apresentava-se como uma possível opção no tratamento da doença COVID-19 pelos resultados obtidos em estudos *in vitro*. No entanto, os ensaios clínicos em humanos ainda não apresentaram dados conclusivos pois a maioria, apesar de já ter sido iniciado, ainda não se encontra completo devido ao curto espaço de tempo (44).

No entanto, recentemente foi reportado que para este fármaco inibir o vírus SARS-CoV-2 *in vitro*, causando uma redução de 5000 vezes o RNA viral às 48 horas, foi necessário utilizar Ivermectina com uma concentração de 5 μM . É ainda relevante referir que para atingir metade da concentração inibitória máxima (IC50) com este fármaco numa concentração molar a 2 μM é necessário uma dose 35 vezes superior à concentração plasmática máxima (0,05 μM) obtida após a administração oral da dose aprovada que corresponde a aproximadamente 200 $\mu\text{g} / \text{kg}$. Foi ainda comprovado que a ivermectina apresenta pouca ou nenhuma atividade em concentrações de 1 μM *in vitro* contra este vírus, o que pode ser uma das desvantagens deste fármaco, uma vez que a probabilidade de um ensaio clínico realizado com a dose aprovada de ivermectina para uso humano ser bem-sucedido é baixa devido ao descrito acima.

O estudo analisado salienta ainda a importância de ser colocada a hipótese de uma terapêutica pela via inalatória bem como a aplicação de uma terapêutica combinada entre a ivermectina e um anti-viral de forma a potenciar a ação deste fármaco sendo possível obter resultados promissores com uma dose mais baixa.

Por outro lado, estudos revelam que após os resultados promissores *in vitro* vários hospitais em todo o mundo começaram a utilizar a ivermectina off-label. Um registo observacional em 169 hospitais relatou que foi administrada ivermectina na dose de 150 $\mu\text{g} /$

kg em 52 doentes com COVID-19 ventilados. Os resultados demonstram uma potencial diminuição no tempo de internamento hospitalar assim como um possível benefício na sobrevivência. Apesar disso, é realçado o facto de não terem sido consideradas as comorbilidades dos doentes o que poderia ter influência nos resultados. É ainda referido que devido ao grande volume de distribuição deste fármaco talvez não seja necessário atingir concentrações iguais ou superiores à IC50 para se ter um benefício clínico (45).

Relativamente a efeitos adversos da ivermectina estes incluem náuseas, dor de cabeça, tonturas e erupções cutâneas. No entanto, efeitos adversos mais raros e graves devido a elevadas doses não estão descritos devido à falta de estudos em humanos.

Por último, é importante referir que apesar de todos estes dados, em Portugal não está aprovado pelo Infarmed nenhum medicamento para via oral/ injetável com ivermectina, existindo apenas na forma de creme (Soolantra 10 mg/g creme) com indicação para o tratamento de lesões inflamatórias das rosáceas. Enquanto desparasitante é utilizado para animais de grande porte, nomeadamente cavalos, na forma de injetável (46).

5.3. Cloroquina e Hidroxicloroquina

A Cloroquina e a Hidroxicloroquina são dois fármacos utilizados para o tratamento e prevenção da malária mas são também utilizados para o tratamento de algumas doenças autoimunes, nomeadamente artrite reumatoide e lúpus eritematoso. Ambas pertencem ao grupo de derivados das 4-aminoquinolinas partilhando muitas das suas propriedades farmacológicas.

No entanto, tal como aconteceu com outros fármacos já mencionados, foram reportados efeitos anti-inflamatórios, antivirais e anti-trombóticos assim como efeitos metabólicos e imunomoduladores.

Evidências sugerem que a atividade antiviral observada nestes dois fármacos deve-se a diversos mecanismos de ação. Primeiramente, ambos são solúveis em água e apresentam-se como bases fracas do ponto de vista químico o que permite que, após a sua entrada nas células, aumentem o pH dos diferentes organelos da célula com pH ácido como endossomas, lipossomas, entre outros, acabando por os destruir. Por outro lado vários vírus que entram por endocitose estão dependentes de um pH ácido no interior do endossoma para que a fusão e penetração da partícula viral no citoplasma da célula ocorra. Por último, este pH mais alcalino pode ainda interferir com a taxa de maturação viral afetando o processo de modificação pós-tradução das glicoproteínas virais (47).

Os principais efeitos adversos destes fármacos são efeitos cardiovasculares como vasodilatação, hipotensão e arritmias (48).

Com o surgimento da pandemia devido ao SARS-CoV-2 pensou-se que estes dois fármacos seriam uma hipótese de tratamento adjuvante por todas as razões descritas acima mas também porque já tinha sido comprovada a sua eficácia contra o vírus SARS-CoV o que era considerado um bom indício para a possível eficácia contra este vírus, uma vez que ambos pertencem à mesma família viral (47).

Após bons resultados em estudos *in vitro* vários ensaios clínicos foram realizados, e outros ainda estão a decorrer, para avaliar a eficácia destas duas moléculas em doentes com COVID-19. É importante referir que, na China, estes dois fármacos foram incluídos nas guidelines “Prevenção, Diagnóstico e Tratamento de Pneumonia causada por SARS-CoV-2”. No entanto, os resultados obtidos em estudos com a Cloroquina e a Hidroxicloroquina em todo o mundo são contraditórios: enquanto uns demonstram resultados clínicos muito melhores em

doentes tratados com estes dois fármacos quando comparados aos doentes não tratados, outros não demonstram diferenças entre os dois grupos.

Perante tal facto, alguns grupos de investigadores estudaram a eficácia da associação da Hidroxicloroquina com a Azitromicina em doentes com COVID-19 com sintomas leves e/ou moderados. Estes estudos demonstraram claramente uma vantagem na associação dos dois fármacos quando comparado com o tratamento padrão mas mais uma vez, devido a fatores como o pequeno tamanho da amostra, entre outros, estes resultados tornam-se pouco consistentes sendo criticados por outros investigadores e membros da comunidade científica.

Recentemente, devido à necessidade de um estudo com uma amostra mais abrangente que permitisse uma análise mais real, surgiu uma análise dos registos multinacional que analisou 96 000 doentes com COVID-19 graves/ em estado crítico. Desta concluiu-se que ambos os fármacos utilizados individualmente ou em associação com outro fármaco, nomeadamente com a Azitromicina, não eram eficazes no tratamento da doença COVID-19. Por outro lado, concluiu-se que estas duas moléculas aumentavam a taxa de efeitos adversos nestes doentes, assim como o aumento da taxa de mortalidade devido a questões de toxicidade e perigo na utilização da Cloroquina e da Hidroxicloroquina. Devido à publicação desta análise rapidamente os ensaios clínicos a decorrer foram descontinuados e foi proibida a utilização e administração dos mesmos no tratamento de doentes com COVID-19 por parte das agências regulatórias nacionais assim como pela OMS (41).

5.4. Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)

Medicamento comercializado sob o nome de marca “Kaletra” que consiste na associação do Lopinavir e Ritonavir e que é utilizado no tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Apresenta-se como um inibidor de protease de combinação uma vez que o Lopinavir se liga à protease viral evitando a clivagem da poliproteína Gag-Pol, o que resulta na produção de partículas virais não infecciosas imaturas, enquanto que o Ritonavir aumenta a concentração plasmática do Lopinavir pois inibe o citocromo P450 3A (CYP3A).

Os principais efeitos adversos deste fármaco consistem em náuseas, elevação das enzimas hepáticas, diarreia, dor abdominal e prolongamento do intervalo QT.

Em 2004 demonstrou-se através de estudos *in vitro* e em modelos animais que este fármaco tinha atividade inibitória contra o vírus MERS-CoV e SARS-CoV tendo sido demonstrado que, este teria um benefício clínico quando utilizado na fase inicial da doença para reduzir a carga viral antes que esta progredisse até ao síndrome respiratório agudo. Foi também demonstrado que esta terapêutica quando combinada com outros fármacos, nomeadamente com corticóides ou com a ribavirina, causava uma diminuição da mortalidade nas pneumonias causadas pelo vírus SARS-CoV.

Assim sendo estas foram as duas principais razões pelas quais tem sido testada a eficácia deste fármaco contra a doença COVID-19 desde o início desta pandemia. No entanto, é importante referir que a farmacodinâmica deste fármaco apresenta-se como uma limitação à sua eficácia contra o vírus SARS-CoV-2.

Apesar de já existirem alguns estudos publicados sobre a eficácia deste fármaco para o tratamento da COVID-19 a verdade é que estes não são congruentes existindo estudos que comprovam o benefício da utilização desta terapêutica enquanto outros demonstram que não existe qualquer vantagem na utilização da mesma. O facto de estes estudos terem um design fraco e de serem realizados em amostras com um número reduzido de indivíduos retira também

alguma credibilidade, razão pela qual mais uma vez, também no caso desta terapêutica seja salientado a necessidade da realização de mais estudos e que estes apresentem resultados confiáveis (42,48).

5.5. Anticorpos monoclonais

A interleucina 6 (IL-6) é um dos componentes mais importantes da “tempestade de citocinas”, daí que se coloque a hipótese de a utilização de fármacos anti- IL-6 como o Tocilizumab, Sarilumab, entre outros, que são classificados como anticorpos monoclonais humanizados, poder ajudar a reduzir os efeitos adversos da tempestade de citocinas que ocorre na doença COVID-19 (6).

O Tocilizumab é um fármaco aprovado para o tratamento da artrite reumatoide, no entanto ele pode também ser utilizado como um bloqueador na tempestade de citocinas, auxiliando na redução da resposta inflamatória sistémica, assim como na redução da ativação de macrófagos. Foi por isso considerado um dos fármacos mais promissores para o tratamento da COVID-19. Vários ensaios realizados na China demonstram um aumento da saturação de oxigénio assim como uma melhoria nas condições clínicas. No entanto, estudos realizados noutros países, nomeadamente em Itália, demonstram resultados mais controversos relativamente à eficácia deste fármaco.

Dos estudos disponíveis até ao momento, pensa-se que este fármaco não seja eficaz na prevenção das complicações graves da COVID-19, podendo no entanto ser útil no tratamento das mesmas (41).

Tal como o fármaco anterior, o Sarilumab é também utilizado como terapêutica na artrite reumatoide. Inibe a IL-6 pois consegue bloquear o seu recetor quando se liga ao mesmo. Apresenta como principais efeitos adversos neutropénia, trombocitopénia e possibilidade de ocorrerem infeções oportunistas.

Relativamente à sua eficácia no tratamento da COVID-19 não existem ainda dados disponíveis. No entanto, estão a decorrer vários estudos e ensaios clínicos para averiguar se existe algum benefício na utilização deste fármaco enquanto terapêutica na doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (42).

Por outro lado, também a interleucina 1 (IL-1) é um componente importante da “tempestade de citocinas”. O biofármaco Anakinra apresenta-se como um antagonista recombinante do recetor da IL-1, é utilizado também na terapêutica da artrite reumatoide e apresenta como principais efeitos adversos alterações hepáticas e suscetibilidade aumentada para infeções. Com base no mesmo raciocínio dos fármacos acima descritos pensa-se que esta poderá também ser uma opção de tratamento para a COVID-19. Mais uma vez não existem ainda dados relevantes quanto a esta opção terapêutica, no entanto, decorrem neste momento vários ensaios clínicos de forma a confirmar se este será benéfico (41,46).

5.6. Corticosteróides

Os corticoides são fármacos com atividade anti-inflamatória utilizados no tratamento de diversas condições, nomeadamente, doenças autoimunes, asma, alergias/ reações alérgicas, neoplasias, entre outras. Se por um lado estes fármacos diminuem a inflamação, por outro, condicionam a resposta imunológica devido ao seu efeito imunossupressor, aumentando o risco de possíveis infeções oportunistas.

Relativamente aos efeitos adversos desta classe de fármacos estes são bastante variáveis tendo em conta a duração do tratamento e a sua dosagem. Não obstante, os mais comuns incluem hiperglicémia, obesidade abdominal, possíveis infeções, hipertensão, glaucoma, entre outros (42).

Durante a disseminação dos vírus SARS-CoV e MERS-CoV esta classe de fármacos foi largamente utilizada. Falando especificamente da pandemia devido ao vírus SARS-CoV, foram amplamente utilizados glucocorticóides sistémicos em doses bastante elevadas (superiores a 500 mg de metilprednisolona por dia), principalmente em doentes infetados que desenvolveram complicações respiratórias graves devido à infeção. No entanto, os estudos referentes a esta utilização apresentam resultados controversos uma vez que, por um lado esta utilização esteve associada a um benefício clínico mas por outro, pode estar associado a possíveis riscos de necrose vascular, diabetes e psicose (41,42).

Aquando do surgimento da pandemia devido ao vírus SARS-CoV-2 os corticosteroides foram considerados uma opção de tratamento adjuvante no tratamento da COVID-19. Razão pela qual se estima que foram utilizados fármacos desta classe em 45% dos doentes infetados na China e que 72% dos doentes internados em UCI receberam tratamento com glucocorticosteróides sistémicos. Acredita-se que em doentes com COVID-19 que desenvolveram síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) o tratamento com corticosteróides está associado a uma diminuição da mortalidade. No entanto, mais uma vez, os resultados dos efeitos deste tipo de fármacos nesta situação não são conclusivos (42).

Uma vez que estes fármacos podem ser úteis também no controlo da “tempestade de citocinas”, inicialmente pensou-se que a dexametasona seria importante também nesta fase da doença. No entanto, uma vez que este fármaco aumenta o risco de necrose vascular e de desenvolvimento de diabetes, que são considerados fatores de risco de mortalidade na doença COVID-19, a Organização Mundial de Saúde e o centro de controlo e prevenção de doenças (CDC) consideraram que a administração de corticosteróides nesta doença não era recomendada, pelo menos não numa fase inicial da doença (6,41).

Por outro lado é ainda importante referir que, estudos epidemiológicos sugerem que a utilização de corticosteroides de inalação (ICS) em doentes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) está associada a um pior prognóstico clínico na COVID-19. Estes resultados podem indicar que a utilização de ICS em doentes com COVID-19 pode não ser benéfico. No entanto, não pode ser retirada uma conclusão a partir destes dados uma vez que doentes que utilizam esta medicação possuem comorbilidades, podendo as mesmas ser um fator de risco para o desenvolvimento de complicações durante a doença. Assim sendo, a utilização de ICS na COVID-19 é uma hipótese que ainda deverá ser explorada (49).

5.7. Terapêutica com Interferões (IFN)

Os interferões fazem parte da resposta imunitária inata, regulando a transcrição dos genes ao ativarem a via de sinalização JAK-STAT após a ligação ao seu recetor na superfície da célula. O IFN induz várias vias antivirais paralelas uma vez que tem a capacidade de desencadear a degradação do RNA viral, alterar a transcrição deste mesmo RNA, inibir a síntese de proteínas e interferir ainda no processo de apoptose (6,42).

Possui vários efeitos adversos mas os mais comuns assemelham-se a sintomas de uma gripe e alterações de humor. No entanto, é contraindicado em pessoas com doenças hepáticas descompensadas, doenças autoimunes graves e convulsões não controladas (42).

O interferão tipo 1, constituído pelo IFN - α , IFN - β e IFN - $\alpha 2b$, demonstrou suprimir rapidamente a replicação dos coronavírus. Razão pela qual, durante a disseminação dos vírus SARS-CoV e MERS-CoV este foi largamente utilizado muitas das vezes associado a dosagens elevadas de corticosteróides. Os resultados dos estudos que analisaram estas associações sugerem que existiram melhorias nos sintomas com uma recuperação mais rápida dos infiltrados pulmonares e uma necessidade menor de ventilação.

Por esta mesma razão pensa-se que esta terapêutica seja eficaz contra o vírus SARS-CoV-2 principalmente numa fase inicial da infeção. No entanto, deve-se ter em atenção que a administração de IFN isoladamente em doses elevadas pode aumentar a “tempestade de citocinas” (6,42).

5.8. Heparina

A heparina é um fármaco anti-coagulante utilizado no tratamento e prevenção de coágulos sanguíneos. Pode ser distinguida entre heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular sendo que a última apresenta maior tempo de ação e menos efeitos adversos.

Os efeitos adversos mais comuns da terapêutica com heparina incluem hemorragias, surgimento de hematomas e sangramentos (50).

Uma vez que existe uma relação comprovada entre os fenómenos de coagulopatia e a mortalidade na doença COVID-19, pensa-se que a utilização de um fármaco com ação anti-coagulante será benéfica. Por outro lado, foi ainda demonstrado que a heparina apresenta ação anti-inflamatória e ainda algumas propriedades imunomoduladoras o que conduziu a que tenha sido proposto que todos os doentes internados com COVID-19, desde que não apresentassem contra-indicação para tal, deveriam fazer terapêutica profilática com heparina de baixo peso molecular. Para além desta terapêutica sugere-se ainda que parâmetros como o valor dos D-dímeros, o tempo de protrombina, a contagem de plaquetas e valor de fibrinogénio sérico devem ser controlados em todos os doentes internados de forma a poder ser feita uma vigilância mais próxima daqueles que tenham valores alterados, uma vez que alguns deles são indicativos de possibilidade de coagulação intravascular disseminada (DIC) (41,50).

É ainda importante referir que para além do efeito anti-coagulante e anti-inflamatório acredita-se que este fármaco possua um efeito antiviral contra o vírus SARS-CoV-2. Isto porque pensa-se que a glicoproteína Spike, que permite a entrada na célula hospedeira através da ligação ao recetor ACE2, interage com o sulfato de heparano (pertencente à mesma classe da heparina) atuando o último como uma molécula de adesão que facilita a ligação da glicoproteína S ao recetor ACE2. Desta forma, estudos sugerem que a heparina consegue estabelecer uma ligação forte e quase irreversível com a glicoproteína Spike, atuando este fármaco como um inibidor competitivo que pode impedir a entrada do vírus na célula hospedeira (50).

De forma a comprovar a eficácia desta terapêutica vários estudos têm sido efetuados. Na sua maioria, estes comprovam a relação entre a terapêutica com este fármaco e uma menor mortalidade associada à doença COVID-19. Entre eles está um estudo realizado em Espanha que avaliou 1734 doentes entre março e abril de 2020. As principais conclusões deste estudo são a eficácia da terapêutica com este anti-coagulante, apesar de ser referido que o estudo apresenta algumas limitações, mas também o facto de existir um componente trombótico no desenvolvimento da dificuldade respiratória observada em doentes com COVID-19 grave (41,50,51).

Em conclusão, apesar de a heparina se revelar benéfica no tratamento da coagulopatia desta doença, a utilização de terapêuticas anti-coagulantes antes do desenvolvimento de eventos

trombóticos na COVID-19 não foi avaliada sistematicamente. Assim sendo, apesar dos efeitos da heparina (anti-coagulante, anti-inflamatório e antiviral) parecerem ser benéficos no tratamento desta doença é importante considerar o equilíbrio entre este benefício e os riscos associados à sua utilização. Razão pela qual, tal como na maioria das terapêuticas referidas anteriormente, é necessário a realização de mais ensaios clínicos no sentido de avaliar esta terapêutica (50).

5.9. Antibióticos

Os antibióticos foram sugeridos como terapêutica no tratamento desta doença no sentido de aliviar os sintomas da pneumonia. Entre os vários antibióticos existentes aquele que mais destaque tem tido nesta questão é a azitromicina pois esta obteve alguns resultados positivos quando utilizada no tratamento contra a COVID-19 (6).

A azitromicina pertence ao grupo dos antibióticos macrólidos atuando por inibição da síntese proteica bacteriana ao ligar-se à subunidade ribossomal 50s. No entanto, este antibiótico apresenta também atividade antiviral contra alguns vírus, nomeadamente o vírus Influenza e o vírus Zika(41). Para além disso, este fármaco apresenta ainda atividade anti-inflamatória a nível do tecido pulmonar durante as infeções virais, uma vez que suprime a atividade dos linfócitos T auxiliares (CD4+) e de algumas citocinas como a IL-1, IL-6 e TNF α .

A sua utilização está associada a uma diminuição das complicações respiratórias graves durante infeções virais (41).

Relativamente à sua utilização na COVID-19, a azitromicina demonstrou ter atividade contra o vírus SARS-CoV-2 *in vitro*, atuando em diferentes fases do ciclo viral (52). Além deste facto, este fármaco devido à sua atividade imunomoduladora demonstrou ter benefícios clínicos em doentes com COVID-19 grave, diminuindo a produção de citocinas, mantendo a integridade epitelial e prevenindo a fibrose pulmonar. No entanto, existe uma escassez de dados relativos à utilização deste fármaco no tratamento de doentes com COVID-19 e os poucos que existem consistem, na sua maioria, na associação deste fármaco com a hidroxicloroquina, não demonstrando os resultados de tais estudos nenhum benefício no tratamento da pneumonia causada por este vírus.

Apesar da azitromicina apresentar um perfil de segurança bem conhecido, como tem sido utilizada em associação com a hidroxicloroquina alguns especialistas têm demonstrado preocupação da possível cardiotoxicidade que pode advir desta associação.

Por esta razão, é essencial mais uma vez que mais ensaios clínicos sejam realizados de forma a ser possível retirar mais conclusões (52).

5.10. Imunoglobulinas Intravenosas (IgsIV)

As imunoglobulinas intravenosas são preparações de imunoglobulinas humanas derivadas do plasma e utilizadas no tratamento de diversas doenças auto-imunes, distúrbios anti-inflamatórios e algumas imunodeficiências. Tem atividade imunomoduladora e anti-inflamatória e os seus efeitos adversos mais comuns são dores de cabeça, taquicardia e febre (6,41).

Uma vez que esta terapêutica já tinha sido testada noutros coronavírus aquando do surgimento do SARS-CoV-2 esta terapêutica tem sido utilizada em associação com alguns antivirais no tratamento de doentes graves. Por outro lado, existem estudos que também

descrevem a sua utilização em conjunto com o IFN, no entanto os mesmos concluem que esta associação não é eficaz.

Alguns estudos sugerem a utilização desta terapêutica em situações de leucopenia e linfocitopenia, aquando da elevação dos níveis de D-dímeros acima de quatro vezes o valor considerado normal e ainda no momento em que os valores de citocinas começarem a elevar-se devido à fase da “tempestade de citocinas”.

No entanto, existe uma grande falta de evidências relativamente a esta opção terapêutica e muitos estudos e ensaios clínicos são necessários para que a mesma seja considerada uma possível opção terapêutica (41).

5.11. Xuebijing (XBJ)

Xuebijing é uma erva medicinal chinesa composta por cinco tipos de plantas (*Carthamus tinctorius*, *radix paeoniae rubra*, *Ligusticum wallichii*, *Salvia miltiorrhiza*, *Angelica sinensis*) com efeitos anti-inflamatórios e anti-oxidantes. Apresenta como principais efeitos adversos erupções cutâneas, taquicardia, hipotensão e vários sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia (42).

Em relatórios anteriores foi descrito que o Xuebijing para além dos efeitos já referidos poderia antagonizar endotoxinas e melhorar a função imunológica tendo ainda efeitos na regulação dos distúrbios da coagulação.

Esta erva medicinal já tinha sido utilizada no tratamento de outros vírus, nomeadamente, no vírus do Dengue, no vírus Ebola e até mesmo o MERS-CoV, razão pela qual foi considerada para o tratamento da Covid-19 no início desta pandemia. Estudos realizados por investigadores chineses defendem que a utilização desta planta em doentes com Covid-19 severa, principalmente na fase da resposta inflamatória sistémica e da falência múltipla de órgãos pode ser útil ajudando a reverter a situação e diminuindo a mortalidade.

Mais uma vez, existe uma falta de ensaios clínicos que comprovem a eficácia desta terapêutica sendo que, atualmente, diversos investigadores chineses estão a realizar ensaios e estudos sobre esta temática. É ainda importante referir que esta terapêutica foi amplamente utilizada na China, no entanto, nos restantes países o mesmo não ocorreu (53).

5.12. Ácido Ascórbico

O ácido ascórbico é considerado por muitos o anti-oxidante mais potente e importante para os mamíferos. Este atua por diversos mecanismos envolvendo várias moléculas e diferentes vias biológicas envolvidas em estados inflamatórios como a sepsis, traumas e até queimaduras.

Evidências clínicas e pré-clínicas significativas em situações de stress e de sépsis demonstram que a administração de ácido ascórbico intravenoso pode atenuar muitas das complicações causadas pela desregulação do sistema imunitário durante a infeção pelo SARS-CoV-2 e que muitas vezes podem colocar a vida dos doentes em risco.

Vários estudos realizados com o vírus Influenza demonstram que o ácido ascórbico aumenta a produção de interferões e diminui a expressão de genes pró-inflamatórios o que, conseqüentemente, vai causar uma diminuição da libertação de citocinas pró-inflamatórias. Esta ação pode ser importante na fase de patogénese do vírus SARS-CoV-2 em que ocorre a “tempestade de citocinas”.

Assim sendo, acredita-se que o ácido ascórbico pode ser um fator importante na regulação da resposta imunológica durante a fase inicial da infecção pelo SARS-CoV-2.

Dois meta-análises realizadas em doentes com COVID-19 severa aos quais foi administrada vitamina C intravenosa não registaram quaisquer efeitos adversos desta terapêutica. Estes resultados demonstraram ainda que os doentes tiveram uma redução da necessidade de fluidos e apresentaram uma redução do tempo de utilização de ventilação mecânica (54).

6. Prevenção

6.1. Equipamentos de Proteção Individual (EPI)

Equipamentos de proteção individual pertencem à classe de barreira primária de proteção, servindo para evitar o contacto com o agente infeccioso. Ao consultar o website da DGS é possível observarmos a lista de EPI considerados para a prevenção da infeção por SARS-CoV-2.

Entre eles encontram-se: máscaras (cirúrgicas, para uso social e ainda as semi-máscaras de proteção respiratória FFP2 e FFP3), batas cirúrgicas, fatos de proteção integral, cógulas, toucas, manguitos, proteção de calçado (cobre-botas e cobre sapatos), luvas, óculos de proteção e viseiras. É ainda importante referir que apesar de não ser considerado um EPI as soluções desinfetante de base alcoólica são um importante componente de prevenção nesta pandemia razão pela qual as vamos mencionar neste tópico (55).

6.1.1. Máscaras de Utilização Social

Máscaras faciais, de uso único ou reutilizáveis, para utilização comunitária. Estas máscaras, que não se destinam a profissionais de saúde nem a doentes, devem ser encaradas como uma medida complementar às recomendações gerais de proteção e em contexto de distanciamento social, não podendo substituir-se a estas.

Caso se destinem à utilização por profissionais em contacto frequente com o público, devem garantir um nível mínimo de filtração de 90%, respirabilidade de pelo menos 8 l/min (conforme EN ISO 9237:1995) ou no máximo de 40 Pa/segundo (conforme EN 14683:2019), e permitir 4 horas de uso ininterrupto sem degradação da capacidade de retenção de partículas nem da respirabilidade.

Por outro lado, caso se destinem à utilização pela população em geral, devem garantir um nível mínimo de filtração de 70%, respirabilidade de pelo menos 8 l/min (conforme EN ISO 9237:1995) ou no máximo de 40 Pa/segundo (conforme EN 14683:2019) e permitir 4 horas de uso ininterrupto sem degradação da capacidade de retenção de partículas nem da respirabilidade.

É importante referir que com o avançar da pandemia a DGS desaconselhou a utilização destas máscaras em detrimento de outras que conferissem maior proteção, principalmente em locais fechados (55).



Figura 6. Máscara de Utilização Social. Retirado de (55).

6.1.2. Máscaras Cirúrgicas

As máscaras faciais cirúrgicas são máscaras descartáveis, hipoalergénicas e inodoras, que permitem ao utilizador respirar normalmente, idealmente com suporte para o nariz integrado (clipe nasal de fácil ajuste).

Caso se destinem à utilização por profissionais de saúde ou doentes, devem apresentar as especificações técnicas relativas ao tipo II ou IIR da norma harmonizada EN 14683:2019, no âmbito da Diretiva 93/42/CEE relativa a Dispositivos Médicos, ou especificação técnica equivalente.

Por outro lado, se se destinarem à utilização por profissionais que não sendo da saúde estão expostos ao contacto com um elevado número de indivíduos, devem apresentar as especificações técnicas relativas ao tipo I da norma harmonizada EN 14683:2019, no âmbito da Diretiva 93/42/CEE relativa a Dispositivos Médicos, ou especificação técnica equivalente.

Contrariamente ao que era aconselhado no início da pandemia, face às novas variantes do SARS-CoV-2, verifica-se que as recomendações emitidas pelo European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC em 15/02/2021 preconizam um alargamento dos grupos de utilizadores de máscaras cirúrgicas, recomendando, nomeadamente, a sua utilização pela população em geral quando frequentem espaços públicos e pela população de maior risco (incluindo idosos ou pessoas com doenças graves) (55).

No entanto, é importante ter noção que as máscaras cirúrgicas protegem somente da projeção de grandes partículas (56).



Figura 7. Máscara Cirúrgica. Retirado de (55).

6.1.3. Semi- Máscaras FFP2 e FFP3

Semi-máscaras filtrantes utilizadas como aparelhos de proteção respiratória contra partículas, que podem possuir válvulas de inalação e/ou expiração. Devem cobrir o nariz, a boca e o queixo, podendo ser descartáveis ou reutilizáveis. São classificadas de acordo com a sua eficiência de filtração (classe FFP2 e FFP3).

Estes produtos, destinam-se à utilização por profissionais de saúde e doentes, estão abrangidos pela norma harmonizada EN 149:2001+A1:2019, no âmbito do Regulamento (UE) n.º 2016/425 relativo a Equipamentos de Proteção Individual (55).

É ainda importante referir que as máscaras N95 são equivalentes às máscaras FFP2 assim como as N99 são equivalentes às FFP3. Enquanto as primeiras são relativas à denominação americana dada pelo NIOSH a denominação FFPx é utilizada a nível europeu com base na EN 143. Quando se compara a percentagem de capacidade de filtração as máscaras FFP2 e N95 apresentam valores semelhantes (aproximadamente 95%) assim como as FFP3 e N99 (aproximadamente 99%). De acrescentar que o mesmo se aplica às máscaras KN95, que sendo esta uma denominação chinesa são também equivalentes às FFP2.

Dentro deste tópico é ainda importante discutir a utilização de máscaras com válvula de respiração ou sem a mesma. A válvula existe para facilitar a expiração tornando-se por isso

mais confortáveis de utilizar. No entanto, estas não filtram o ar exalado apenas filtram o ar inalado tornando-se uma desvantagem das mesmas (56).

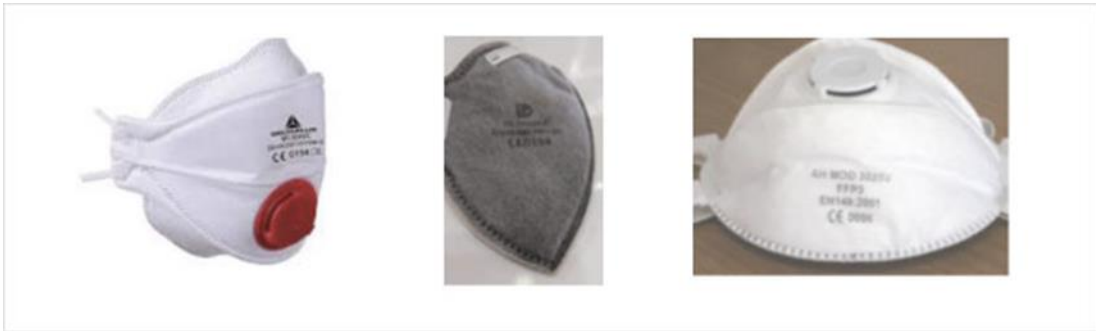


Figura 8. Semi-Máscaras FFP2 e FFP3. Retirado de (55).

6.1.4. Batas Cirúrgicas

Bata com abertura atrás, de uso único e impermeável, manga comprida, punhos bem ajustados e que cubra todo o fardamento. Devem estar conforme a norma harmonizada EN 13795-1:2019 ou EN 13795-2: 2019, no âmbito da Diretiva 93/42/CEE relativa a Dispositivos Médicos. Este tipo de equipamento é destinado a profissionais que tratam casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 (55).



Figura 9. Batas Cirúrgicas. Retirado de (55).

6.1.5. Fatos de Proteção Individual

Fato de proteção integral, de uso único, impermeável, com capuz incorporado, proteção de pescoço, punhos bem ajustados e tamanho ajustado ao profissional, conforme a norma harmonizada EN 14126:2003 conjugada com a norma harmonizada EN 14605:2005+A1:2009, no âmbito do Regulamento (UE) 2016/425 relativo a Equipamentos de Proteção Individual. Este tipo de equipamento é destinado a profissionais que tratam casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 (55).



Figura 10. Fatos de Proteção Integral. Retirado de (55).

6.1.6. Cógulas

Cógula descartável, não estéril, para proteção de toda a área da cabeça, cara e pescoço, com abertura oval na zona dos olhos. Impermeável e repelente à água.

Devem estar conforme a norma harmonizada EN 13795-1:2019 ou EN 13795-2:2019, no âmbito da Diretiva 93/42/CEE relativa a Dispositivos Médicos. Este tipo de equipamento é destinado a profissionais que tratam casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 (55).



Figura 11. Cógulas. Retirado de (55).

6.1.7. Toucas

Touca de proteção dupla de partículas contaminantes, queda de cabelos ou outros agentes contaminantes, ajustável com elástico, preferencialmente que cubra também o pescoço.

Devem se apresentar conforme a norma harmonizada EN 13795-1:2019 ou EN 13795-2: 2019, no âmbito da Diretiva 93/42/CEE relativa a Dispositivos Médicos. Este tipo de equipamento é destinado a profissionais que tratam casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 (55).



Figura 12. Touca. Retirado de (55).

6.1.8. Manguitos

Manguito de proteção, de uso único, para proteção de toda a área do antebraço. Impermeável e repelente à água. Não estéril.

Devem seguir a norma harmonizada EN 13795-1:2019 ou EN 13795-2:2019, no âmbito da Diretiva 93/42/CEE relativa a Dispositivos Médicos. Este tipo de equipamento é destinado a profissionais que tratam casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 (55).



Figura 13. Manguito. Retirado de (55).

6.1.9. Proteção de Calçado

Coberturas de botas de uso único e impermeáveis (cobre-botas), preferencialmente com sola antiderrapante de polipropileno resistente a fluidos e respirável.

Conforme a norma harmonizada EN 13795-1:2019 ou EN 13795-2:2019, no âmbito da Diretiva 93/42/CEE relativa a Dispositivos Médicos.



Figura 14. Cobre-Botas. Retirado de (55).

Por sua vez, existem também coberturas de sapatos de uso único e impermeáveis (cobre-sapatos), preferencialmente com sola antiderrapante de polipropileno não-tecido resistente a fluidos e respirável.

Conforme a norma harmonizada EN 13795-1:2019 ou EN 13795-2:2019, no âmbito da Diretiva 93/42/CEE relativa a Dispositivos Médicos. Por último, é importante referir que, este tipo de equipamento é destinado a profissionais que tratam casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 (55).



Figura 15. Cobre-Sapatos. Retirado de (55).

6.1.10. Luvas

Luvas de nitrilo ou de latex de borracha, que garantam boa barreira contra fluidos orgânicos, perfuração e contra químicos (desinfetantes/citotóxicos), sem pó, hipoalergénicas, de punho médio a alto, de modo a cobrir o punho das batas. Ergonómicas e confortáveis.

Relativamente aos requisitos essenciais de segurança e saúde, as Normas Europeias aplicáveis ou outros requisitos legais são Diretiva n.º 93/42/CEE, Norma EN455-1-2000, Norma EN455-2:2015, Norma EN455-3:2015 e Norma EN455-4:2009. Este tipo de equipamento é destinado a profissionais que tratam casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 (55).



Figura 16. Luvas. Retirado de (55).

6.1.11. Óculos de Proteção

Proteção dos olhos aos salpicos e aerossóis de secreções respiratórias e outros produtos biológicos com protetores laterais e descartáveis. Conforme a norma harmonizada EN166:2001 no âmbito do Regulamento (UE) 2016/425 relativo a Equipamentos de Proteção Individual. É importante referir que, tal como alguns dos equipamentos anteriores, este tipo de equipamento é destinado a profissionais que tratam casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 (55).



Figura 17. Óculos de Proteção. Retirado de (55).

6.1.12. Viseiras

Proteção contra a projeção de partículas sólidas e líquidas, reutilizável, que deve envolver a face e garantir bom comportamento à transpiração, de material inquebrável, com fita regulável. Não conferem proteção respiratória contra agentes biológicos.

Relativamente aos requisitos essenciais de saúde e segurança, as Normas Europeias aplicáveis ou outros requisitos legais são a Diretiva 2001/95/CE e as especificações técnicas do fabricante (55).



Figura 18. Viseiras. Retirado de (55).

6.1.13. Solução Desinfetante de Base Alcoólica

Produto biocida tipo 1. Preparação de base alcoólica, desenvolvida para ser aplicada nas mãos com o objetivo de reduzir o crescimento de microrganismos ou eliminá-los. Estas preparações podem conter um ou mais tipos de álcool ou outros ingredientes como substâncias ativas biocidas. Os Requisitos essenciais de saúde e segurança, Normas Europeias aplicáveis ou outros requisitos legais são o Regulamento (UE) n.º 528/2012 e o Decreto-Lei n.º 140/2017, de 10 de novembro (55).

6.2. Medidas Sociais

Desde o surgimento deste vírus e a declaração, por parte da Organização Mundial de Saúde, da consequente pandemia, existem uma série de incertezas relativamente a esta doença. No entanto, torna-se evidente que a dinâmica desta pandemia, nomeadamente a forma de transmissão através de gotículas respiratórias que podem ser transmitidas até dois metros de distância, aumentando a transmissibilidade quando comparada a outros vírus da mesma família, pode facilmente sobrecarregar os sistemas de saúde em todo o mundo. Desta forma, irão ser adicionadas várias consequências económicas e sociais ao impacto já previsível na área da saúde que advém da sobrecarga dos sistemas de saúde (57,58).

Durante a primeira vaga desta pandemia, em Abril de 2020, vários hospitais e unidades de cuidados intensivos, mesmo em países com muitos recursos, como os Estados Unidos ou alguns países da Europa como Itália, estiveram sob extrema pressão levando a que fosse necessário priorizar as pessoas que receberam tratamento com base em fatores como a idade, comorbilidades e estado de saúde em geral. Isto conduziu a que fossem instauradas em vários países políticas de distanciamento social com o objetivo de diminuir o número de contágios para que a capacidade dos sistemas de saúde não fosse excedida.

Estas medidas exigiram confinamentos com medidas muito restritivas, nomeadamente, o encerramento da maioria dos serviços e locais de comércio e restauração, obrigatoriedade do teletrabalho, sempre que este fosse possível por parte das empresas, e limitação da circulação das pessoas em geral, quer a nível nacional como a nível internacional.

Se por um lado esta estratégia demonstrou ser eficiente na diminuição do número de novos contágios, por outro estas medidas tão restritivas aplicadas a toda a população, incluindo a população mais jovem, podem trazer apenas um benefício temporário uma vez que não se trata de uma solução para combater a doença em si, mas antes de controlo do contágio. Devido a isto, a longo prazo, um maior número de mortes pode surgir, quando as medidas forem diminuídas e exista uma maior liberdade de circulação.

Além disso, é importante realçar que esta estratégia traz consequências não relacionadas com a doença COVID-19 em particular, mas igualmente preocupantes. Primeiramente, na área da saúde pública, uma vez que existiram a nível hospitalar muitos exames, intervenções

cirúrgicas e rastreios que foram adiados. Este facto em conjunto com a tendência que se observou de a população em geral deixar de ter confiança em dirigir-se a um hospital para o tratamento de qualquer situação que não fosse relacionada com a COVID-19, com receio de um possível contágio, refletiu-se em taxas de mortalidade mais elevadas do que em anos anteriores, em consequência de situações de enfarte agudo do miocárdio, doenças cardiovasculares e até mesmo algumas doenças oncológicas.

O isolamento social, quer na população em geral, mas principalmente na população idosa, leva a um aumento de situações de violência doméstica e divórcios, aumento do consumo de álcool e de utilização de substâncias ilícitas e o desenvolvimento de condições psicológicas como depressão, ansiedade e até mesmo distúrbios. Na população mais jovem é ainda importante referir que o encerramento das escolas e a aplicação de um “ensino à distância” exclusivamente online pode vir a ter um impacto enorme no desenvolvimento da próxima geração quer pela qualidade do ensino e formação mas também pelo desenvolvimento pessoal conseguido através do convívio social existente a nível escolar.

Do ponto de vista económico, esta estratégia também se revela arriscada uma vez que as medidas de confinamento implicam o encerramento da maioria dos negócios contribuindo em muito para o desenvolvimento da crise económica que se veio a verificar neste último ano, em vários países europeus e até mesmo nos Estados Unidos. Assim sendo, é expectável o aumento das taxas de desemprego, dos níveis de pobreza e ainda uma acentuação das diferenças entre as classes sociais (57).

Por outro lado, existiram países, como a Suécia, que optaram por uma estratégia menos invasiva, nomeadamente, de obtenção da chamada imunidade de grupo. Este é um conceito epidemiológico em que existe um número suficiente de indivíduos com imunidade eficaz, natural ou através de uma vacina, de forma a evitar que a infeção se transmita para as pessoas mais vulneráveis.

Esta estratégia permitiu que a população sueca realizasse a maioria das suas atividades diárias sem nenhuma alteração ao que seria normal antes da pandemia, uma vez que não existiu o encerramento de nenhum estabelecimento público ou serviço. No entanto, o governo incentivou a permanência em casa, especialmente na população idosa, proibiu atividades de grupo e instituiu medidas de distanciamento social. Relativamente à educação, as escolas permaneceram abertas, apenas o ensino secundário e as universidades adotaram um sistema à distância. De acrescentar que a utilização de máscara, pelo menos nos primeiros oito meses da pandemia, não era recomendada para a população em geral, apenas para profissionais de saúde e cuidadores de idosos (58,59).

A estratégia adotada baseia-se em oito princípios base. Primeiro, utilizar a mitigação ao invés da supressão da doença tentando minimizar a sua transmissão apenas para evitar que exista um elevado número de indivíduos com a doença simultaneamente. Segundo, proteger e resguardar o mais possível os grupos de maior risco, nomeadamente população acima dos 70 anos e indivíduos com comorbilidades. Terceiro, salvaguardar algumas áreas, como a educação, mantendo como já foi referido todos os alunos com idade inferior a dezasseis anos de idade em ensino presencial. Quarto, assegurar que os recursos de saúde e cuidados médicos estão disponíveis e são suficientes, em todas as regiões do país, e se necessário reformá-los, de forma a que não exista o colapso do sistema de saúde. Quinto, garantir que a sociedade enquanto um todo continua a funcionar incluindo os serviços de saúde, autoridades policiais, abastecimento de alimentos e energia, entre outros. Sexto, de forma a tranquilizar a população e mantê-la informada providenciar informações atualizadas, quer através da internet, quer através de conferências semanais. Sétimo, explicar, sempre que possível, as razões subjacentes a todas as

medidas tomadas. Por último, seguir o princípio de “tomar as medidas certas na altura correta” (59).

Ambas as estratégias referidas anteriormente são benéficas para o controlo da pandemia contra a COVID-19, apesar deste facto, não é fácil definir qual será a melhor, dado que este é um conceito subjetivo em que vários parâmetros devem ser tidos em conta, nomeadamente, o número de casos de COVID-19 e o número de mortes por esta doença, mas também as consequências que advêm destas estratégias sejam elas económicas, sociais ou relacionadas com a saúde pública (58).

Comparando Portugal, que adotou a estratégia de confinamento, bem como a maioria dos países europeus com a Suécia que, como já foi referido, adotou a estratégia da imunidade de grupo e mitigação, ambos têm aproximadamente dez milhões de habitantes e possuem aproximadamente 20% de população idosa.

A 15 de maio de 2020 o jornal Diário de Notícias lançou uma notícia em que afirma que Portugal tinha um número de 116 óbitos por milhão de habitantes enquanto a Suécia apresentava um número bastante superior de 350 por milhão de habitantes, também a nível económico, as perspetivas de queda do PIB da Suécia estavam abaixo daquilo que se verificou, uma vez que este país apresentou números semelhantes a outros países do norte da Europa como a Dinamarca e a Finlândia que optaram pela política de confinamento (60).

Mais tarde, a 29 de outubro do mesmo ano o jornal digital Dinheiro Vivo pertencente ao mesmo grupo lançou uma análise com dados relativamente diferentes. Até esta data, Portugal registava mais 2500 mortes do que a Suécia. A nível económico também Portugal se encontrava em desvantagem como uma perspetiva de redução do PIB de aproximadamente 10% enquanto que a Suécia teria uma redução de cerca de metade. No entanto, é importante referir que a nível económico uma análise entre a Suécia e outros países do norte da Europa permitiria uma análise mais realista (61).

Assim sendo, como já referido anteriormente, torna-se difícil e bastante subjetivo realizar a análise comparativa destas duas políticas, sendo necessários mais dados de forma a ser possível concluir qual será a melhor estratégia quanto ao controle e combate desta pandemia.

7. Imunidade

Apesar de uma vacina ser indispensável para o alcance da apelidada imunidade de grupo contra o vírus SARS-CoV-2, é essencial perceber se a infeção natural induz memória imunológica e em que extensão de tempo esta persiste para que seja possível um maior controlo desta pandemia.

A maioria dos indivíduos infetados com o vírus SARS-CoV-2 apresenta sintomas leves que não requerem hospitalização. Estes indivíduos após a sua recuperação desenvolvem células de memória imunológica funcional que se tornam uma proteção contra possíveis reinfeções por este vírus.

É importante que se entenda que a memória imunológica é, na sua maioria, mediada por células do sistema imunitário adaptativo (células B e células T). Em resposta à maioria das infeções virais agudas, estas células podem ligar-se a proteínas virais, através dos seus recetores de antigénios, e ativarem-se. Em consequência dessa ativação, as células proliferam e diferenciam-se, excretando citocinas e outras moléculas efetoras que ajudam a controlar a infeção (62).

Apesar de ainda não se ter o conhecimento total da cinética e robustez da resposta imunitária a este vírus acredita-se que, de entre todas as células imunitárias, os linfócitos T auxiliares e as células produtoras de anticorpos (linfócitos B ou plasmócitos diferenciados dos primeiros) são essenciais para o desenvolvimento da imunidade contra este vírus tal como a vacinação, como iremos abordar posteriormente (63).

Após a resolução da infeção, 90% destas células específicas contra o vírus SARS-CoV-2 desaparecem. No entanto, 10% das mesmas mantêm-se no organismo como células de memória de longa duração. A questão que grande parte da comunidade científica tem colocado, e para a qual ainda não existe uma resposta que seja unânime, é se a infeção por SARS-CoV-2, com consequente desenvolvimento da doença COVID-19 com sintomatologia leve induz uma imunidade duradoura.

Ao analisar-se o estudo realizado por Rodda et al. foi possível perceber que os indivíduos recuperados da COVID-19 mantiveram formas de memória imunológica durante todo o tempo que durou o estudo (aproximadamente 3 meses). De acrescentar que, os linfócitos de memória persistentes exibem características de imunidade antiviral protetora, incluindo uma população abundante de células B específicas para o vírus SARS-CoV-2, capazes de expressar anticorpos neutralizantes contra este mesmo vírus. No entanto, os valores destes anticorpos não se mantêm constantes ao longo do tempo decorrido no estudo. Enquanto os anticorpos IgM e os IgA diminuem ao longo do tempo do estudo, os anticorpos IgG mantêm os valores. Para além dos anticorpos referidos, ao fim dos 3 meses de estudo também linfócitos T auxiliares, células T CD4+ de memória e IFN- γ encontravam-se em circulação. Estes dados sugerem ainda que qualquer vacina utilizando o vírus atenuado terá grandes probabilidades de ser bem sucedida em conseguir criar esta imunidade a um indivíduo.

Apesar destas conclusões, questões como, quais os níveis de anticorpos contra este vírus são necessários para que esta imunidade se mantenha e durante quanto tempo estes estarão em circulação estão ainda por responder e mais estudos neste sentido devem ser realizados (62).

Dado toda a situação vivida desde a declaração da pandemia por parte da OMS na primavera de 2020 e o consequente confinamento geral que se viveu, tornou-se uma opinião unânime que era essencial o desenvolvimento de uma vacina, não apenas para a saúde individual da população em geral, mas para a obtenção de uma imunidade de grupo a nível mundial.

Acredita-se que a imunidade de grupo vá finalmente permitir combater este vírus de forma a que a população mundial possa regressar à normalidade. No entanto, para tal, pelo menos 70% da população terá de estar imunizada contra este vírus. Infelizmente a resposta imunitária a um agente patogénico não é homogénea, variando de indivíduo para indivíduo conforme diferentes características. Por sua vez, as vacinas geram respostas imunitárias mais específicas e controladas. De acrescentar que a imunização natural devido à infeção ou reinfeção torna-se mais suscetível de necessitar de terapêuticas adjuvantes bem como de tratamento hospitalar, o que se revela mais dispendioso.

Desta forma, a vacinação preventiva demonstra ser a estratégia mais segura e económica de prevenir as formas graves da COVID-19 assim como a melhor opção para combater as variantes futuras. Tal como já acontece com outros vírus, nomeadamente, o vírus Influenza em que é feita a vigilância das principais estirpes e variantes de forma a que a vacina anual do ano seguinte seja eficaz contra essas mesmas variantes, acredita-se que a mesma estratégia global pode ser adaptada para o vírus SARS-CoV-2, de forma a prevenir e minimizar a doença COVID-19 e as suas futuras variantes (64).

A maioria das vacinas aprovadas para o tratamento de várias infeções virais têm como base o vírus atenuado ou inativado, como o caso da vacina contra o Rotavírus ou contra o vírus Influenza, respetivamente. As vacinas podem também ter por base uma subunidade específica do agente patogénico, nomeadamente uma proteína pertencente a um vírus. O grupo de vacinas que tem por base o vírus na sua forma inativada ou atenuada, apresenta-se como o mais imunogénico mas apresenta uma série de desvantagens e limitações associadas à sua abordagem.

No caso particular do vírus SARS-CoV-2 grandes quantidades deste vírus teriam de ser produzidas e manipuladas, sendo necessário que este processo ocorresse num ambiente de nível de biossegurança 3 o que dificultaria o processo de produção. De acrescentar que, para além do referido, estas teriam também de ser sujeitas a testes de segurança extra para garantir que a administração da vacina não promovesse o aparecimento de estirpes infecciosas. De notar que, esta apenas seria uma preocupação no caso de uma vacina que utilizasse o vírus atenuado, utilizando o vírus inativado, tal não acontece porque este não seria replicativo. Por outro lado, as vacinas que tem por base as subunidades do vírus, como as tendo por base alguma proteína viral purificada, apresentam um melhor perfil de segurança apesar de apresentarem menor imunogenicidade, razão pela qual, normalmente, requerem uma imunização múltipla e a utilização de adjuvantes.

No entanto, no caso em particular do vírus SARS-CoV-2, um fator importante a considerar, foi o tempo de desenvolvimento da vacina, uma vez que, devido à situação pandémica que vivemos era necessário que fosse possível existir uma vacina aprovada num curto período de tempo, bem menor do que os 10 a 15 anos comuns de desenvolvimento de um medicamento normal. Assim sendo, e uma vez que abordagens baseadas no DNA e RNA viral estão entre aquelas com maior potencial para permitir o desenvolvimento de uma vacina mais rapidamente, esta foi uma das abordagens considerada para esta situação. De acrescentar que estas são tão eficazes como qualquer outra das tecnologias já referidas, uma vez que provocam respostas imunológicas consistentes em diferentes agentes patogénicos, sendo ainda adequadas para produções de grande escala (65).

Em agosto de 2020, a Rússia aprovou a primeira vacina contra a COVID-19, chamada de “Sputnik V” e tendo como nome formal “Gam-COVID-Vac,” esta apresenta como base a tecnologia de dois vetores virais de adenovírus diferentes. No entanto, a comunidade científica mundial tem levantado questões sobre os ensaios clínicos realizados para comprovar a sua eficácia mas principalmente a sua segurança (65).

Por sua vez, em dezembro de 2020, foram finalmente aprovadas pela EMA duas vacinas contra esta doença, desenvolvidas pela Pfizer/BioNTech e pela Moderna sendo apresentadas com o nome de “Comirnaty” e “COVID-19 Vaccine Moderna”, respetivamente. Ambas as vacinas utilizam uma molécula de mRNA que codifica para a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2. Os efeitos adversos mais comuns registados em ambas são dores no local da injeção, fadiga, dores de cabeça, bem como dores musculares e febre. É ainda reportado que após a segunda dose as reações adversas podem ser mais intensas. Como era esperado de uma vacina com estas características de formulação, para a obtenção de uma imunização o mais eficaz possível, ambas as vacinas consistem em duas doses que devem ter um intervalo de 28 dias entre elas. Acredita-se ainda que ambas possuam uma eficácia elevada, uma vez que analisando os dados dos ensaios clínicos, após a segunda dose a vacina da Pfizer/BioNTech apresentava uma eficácia de 95% e a da Moderna de cerca 94%. Por último, é importante referir que algumas reações alérgicas foram reportadas devido à administração destas duas vacinas, razão pela qual, foi alertado por parte das autoridades de saúde que quem possuísse algum tipo de alergia grave, nomeadamente a algum alimento e/ ou medicamento, deveria informar o respetivo profissional de saúde antes do momento da vacinação (66–68).

Ao entrarmos no ano 2021 e com o decorrer da chamada “terceira vaga” em vários países da Europa, existiu a pressão da rápida aprovação de mais uma vacina contra este vírus, para que desta forma, os principais grupos de risco fossem vacinados o mais rápido possível, de forma a evitar a pressão nos serviços de saúde observada em março e abril de 2020. Desta forma, em janeiro deste ano a EMA aprovou a vacina da AstraZeneca/Oxford dando pelo nome de “Vaxzevria”. Esta vacina, contrariamente às duas referidas anteriormente foi desenvolvida com a tecnologia de um vetor de Adenovírus de chimpanzé e apresentava uma eficácia de cerca de 60% no fim das duas doses, segundo os dados dos ensaios clínicos realizados. Apesar de ser também composta por duas doses, outra das diferenças face às primeiras duas vacinas aprovadas a nível europeu é que esta vacina pode ter um tempo de intervalo entre as duas doses de 4 a 12 semanas, bem superior aos 28 dias necessários nas duas anteriores. Tal facto, permitiu que a maioria dos países ao optar por um intervalo de tempo de 12 semanas, vacinasse um maior número de pessoas com a primeira dose da vacina, que só por si já confere alguma imunidade contra esta doença, no mesmo espaço de tempo (69).

Com o avançar da vacinação foram relatados alguns casos de hospitalização e até mesmo, embora muito raros, casos de morte devido ao desenvolvimento de eventos trombóticos após a administração da vacina da AstraZeneca/Oxford. Em março de 2021, vários países europeus suspenderam a sua administração, incluindo Portugal. Após alguns dias e a verificação da EMA sobre uma possível relação de causa-efeito destes eventos, a vacina foi reintroduzida. Não obstante, a EMA confirmou a ligação da administração desta vacina com o aparecimento de coágulos, apesar de incomuns, bem como a redução do número de plaquetas. Acredita-se que o aparecimento destes efeitos adversos pode estar relacionado com uma resposta do sistema imunitário. Apesar deste facto, a Agência Europeia do Medicamento reforçou a ideia de que os benefícios da sua administração seriam muito superiores aos possíveis efeitos adversos raros relatados. Devido a esta situação, muitos países, incluindo Portugal, limitaram a administração desta vacina a pessoas com mais de 60 anos, desaconselhando ainda a sua administração a pessoas que sofressem de coagulopatias. No caso dos indivíduos que à data desta decisão já tinham tomado a primeira dose desta vacina, foi dada a indicação dos mesmos poderem optar se queriam levar a segunda dose desta ou se preferiam que a segunda dose administrada fosse de outro laboratório (70,71).

Independentemente desta situação, qualquer uma das vacinas aprovadas pela EMA acima descritas possuem vantagens e desvantagens. Primeiramente é importante notar que qualquer uma das três foi desenvolvida num considerado “tempo recorde” face àquilo que era habitual

no desenvolvimento de qualquer fármaco. Assim sendo, e como qualquer novo medicamento introduzido no mercado, é expectável que existam reações adversas não ocorridas e descritas nos ensaios clínicos que depois surgem aquando da introdução do mesmo no mercado. Seguidamente, quanto à eficácia de cada uma já mencionada acima é possível perceber que a vacina desenvolvida pela Pfizer/BioNTech bem como pela Moderna apresentam valores superiores à desenvolvida pela AstraZeneca/Oxford.

No entanto, tendo em conta que estamos perante um cenário de pandemia mundial, a acessibilidade da vacina para todos é também um fator importante. Dessa forma, o preço das mesmas vai ser também um ponto de discussão. As vacinas utilizando a tecnologia mRNA apresentam um preço bastante superior à vacina desenvolvida pela AstraZeneca/Oxford que apresenta uma tecnologia de vetor viral, sendo que as primeiras podem chegar a ter um valor até 7 vezes superior ao da última, por cada dose.

Ainda relativamente à acessibilidade, as condições de armazenamento de cada uma tornam-se um ponto crítico, uma vez que nem todos os países a nível mundial possuem as mesmas capacidades de providenciar algumas dessas condições de armazenamento. Também neste ponto a vacina desenvolvida pela AstraZeneca/Oxford se demonstra mais acessível e prática uma vez que apenas necessita de ser conservada a uma temperatura entre os 2°C e os 8°C, podendo por isso ser conservada no frigorífico. Por outro lado, a vacina desenvolvida pela Pfizer/BioNTech necessita de ser armazenada a -80°C o que a torna menos acessível devido à difícil logística necessária para o seu transporte e armazenamento. Por último, a vacina desenvolvida pela Moderna apresenta também esta temperatura de armazenamento mas, pode ser mantida durante 30 dias no frigorífico com temperaturas entre os 2°C e os 8°C, de forma a facilitar parcialmente o seu transporte e distribuição (72).

A última vacina aprovada pela EMA até ao momento foi a vacina “COVID-19 Vaccine Janssen” desenvolvida pela Janssen, em março de 2021. Esta, tal como a vacina desenvolvida pela AstraZeneca/Oxford, foi desenvolvida tendo por base um vetor viral de um Adenovírus. A principal diferença entre esta vacina e as anteriores é que esta é a primeira vacina contra a COVID-19 que necessita apenas de uma dose única (73).

No entanto, tal como aconteceu com a vacina desenvolvida pela AstraZeneca/Oxford, foram reportados casos de eventos trombóticos, particularmente casos de trombose com síndrome de trombocitopenia, tendo a relação entre estes eventos e a administração da vacina sido comprovada. Tal como acabou por acontecer na vacina referida anteriormente, também a administração da vacina da Janssen foi limitada, sendo que, em Portugal, no momento, está recomendada apenas para indivíduos do género masculino com mais de 18 anos. Mais uma vez, esta vacina, tal como a “Vaxzevria”, não foi suspensa, uma vez que a EMA considerou que este tipo de reações adversas são raras e que o benefício supera largamente o risco (74).

Apesar de até ao momento já existirem 4 vacinas aprovadas a nível da União Europeia contra a COVID-19 e de já milhões de pessoas terem sido vacinadas, a emergência com que foram desenvolvidas, bem como o facto de serem novos fármacos no mercado, faz com que seja expectável que existam reações adversas que não foram descritas nos ensaios clínicos e que agora começam a ser reportadas. Razão pela qual, não se deve tomar com grandes alarmismos ou pânico notícias como as mencionadas acima relativamente às vacinas desenvolvidas pela AstraZeneca/Oxford e pela Janssen.

De acrescentar ainda que, além de possíveis futuras reações adversas, muitas outras questões estão por responder. Nomeadamente, qual a duração da imunidade criada pelas vacinas e se a sua utilização é segura em crianças. Motivo pelo qual todos estes laboratórios já estão neste momento a realizar estudos para ser possível termos uma conclusão sobre este assunto, uma vez que, à data de hoje, nenhuma vacina aqui mencionada está aprovada para utilização

em crianças abaixo dos 18 anos, com exceção da “Comirnaty” que tem aprovação para utilização em crianças acima dos 12 anos.

Também relativamente à administração da vacina em grávidas e mulheres a amamentar os dados não são claros, uma vez que, apesar de os estudos em animais não terem demonstrado qualquer perigo, os dados existentes em humanos são bastante limitados, razão pela qual a decisão da vacinação deste grupo em particular deve ser discutida caso a caso com o médico responsável. Não é expectável nenhum tipo de risco em mulheres a amamentar.

No grupo dos imunocomprometidos, não é expectável também nenhum tipo de risco. No entanto, todos os laboratórios destacam o facto de que estes indivíduos possam não responder tão bem à vacina (69,73,75,76).

Por último, referir que apesar de neste momento existirem apenas quatro vacinas disponíveis aprovadas pela EMA, muitas mais estão em fase de ensaios clínicos e espera-se que possam ser aprovadas futuramente. À data de 14 de junho de 2021, 260 vacinas estão em desenvolvimento, 83 estão em ensaios clínicos e 16 estão em utilização por todo o globo (77).

Tabela 1. Principais vacinas contra a COVID-19 e as respetivas tecnologias utilizadas para desencadear a imunidade. Adaptado de (77).

Vacina	Tecnologia utilizada para desencadear imunidade	Fase de Desenvolvimento
BioNTech/Pfizer	Providenciam imunidade através da introdução de material genético (RNA) que codifica para a proteína S	Autorizada
Moderna		Autorizada
Oxford/AstraZeneca	Providenciam imunidade através de dois vetores virais não replicativos de Adenovírus que codificam para a glicoproteína S	Autorizada
Janssen Pharma		Autorizada
Gamaleya Research Inst		Fase III
CanSino Biologics		Fase III
Sinovac/Instituto Butantan	Providenciam imunidade através do vírus inativado, de forma a diminuir a sua virulência	Fase III
Wuhan Inst./Sinopharm		Fase III
Beijing Inst./Sinopharm		Fase III
Novavax	Providência imunidade, através apenas de uma proteína (glicoproteína S) que vai desencadear a resposta imunitária	Fase III

Referências Bibliográficas

1. Huy, P.Y. Kenrie; Cheung, Man-Chun; Perera, A. L. M. Ranawaka; Ka-Chun, Ng; Bui, H.T. Christine; Ho,

- C.W. John; Ng, M.T. Mandy; Kuak, I.T. Denise; Shih, C. Kendrick; Tsao, Sai-Wah; Ponn, L.M. Leo; Peiris, Malik; Nichollss, M, John; Chan CWM. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med.* 2020;(January):19–21.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):782–93.
 3. Azevedo-Pereira JM. SARS-CoV-2 e COVID-19: Os Aspetos Viroológicos de uma Pandemia SARS-CoV-2 and COVID-19: Virologic Aspects of a Pandemic. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia [Internet].* 2020;21–6. Available from: <https://doi.org/10.25756/rpf.v12i1-2.237>
 4. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100–15.
 5. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell [Internet].* 2020;181(4):914-921.e10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>
 6. Tfi MR, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta [Internet].* 2020;508(January):254–66. Available from: www.elsevier.com/locate/cca Review
 7. Kenneth McIntosh. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. *Uptodate.* 2020;1:1–27.
 8. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Detection of 2019 novel coronavirus in semen and testicular biopsy specimen of COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020;
 9. Patel KP, Vunnam SR, Patel PA, Krill KL, Korbitz PM, Gallagher JP, et al. Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(11):2005–11.
 10. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol [Internet].* 2020;39(3):246–50. Available from: <https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1747120>
 11. 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. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577–82.
 12. Murgolo N, Therien AG, Howell B, Klein D, Koeplinger K, Lieberman LA, et al. SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. *PLoS Pathog [Internet].* 2021;17(2):e1009225. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33596266>
 13. Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. CoviD-19: A review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(2):248–58.
 14. Demirbag S, Barfuss P, Robson F, Khan KS, Le TK, Rocchi P, et al. Review Coronavirus RNA Proofreading : Molecular Basis and Therapeutic Targeting. *Molecular Cell.* 2020;
 15. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use with COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(2):168–77.
 16. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2020;(January):19–21.
 17. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363–74.
 18. Rockx B, Kuiken T, Herfst S, Bestebroer T, Lamers MM, de Meulder D, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS and SARS in a non-human primate model. *bioRxiv.* 2020;1015(May):1012–5.
 19. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science (80-).* 2020;368(6490):473–4.
 20. Hammock BD, Wang W, Gilligan MM, Panigrahy D. Eicosanoids: The Overlooked Storm in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Am J Pathol.* 2020;190(9):1782–8.
 21. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020;1–16.
 22. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med [Internet].* 2020;26(7):1017–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>

23. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(3):359–86.
24. Salehi S, Reddy S, Gholamrezanezhad A. Long-term Pulmonary Consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What We Know and What to Expect. *J Thorac Imaging.* 2020;35(4):W87–9.
25. Poletti V, Casoni GL, Cancellieri A, Piciucchi S, Dubini A, Zompatori M. Diffuse alveolar damage. *Pathologica.* 2010;102(6):453–63.
26. Shaw B, Daskareh M, Gholamrezanezhad A. The lingering manifestations of COVID-19 during and after convalescence: update on long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiol Medica [Internet].* 2021;126(1):40–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01295-8>
27. Potus F, Mai V, Lebreton M, Malenfant S, Breton-Gagnon E, Lajoie AC, et al. Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(2):L277–88.
28. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:1–10.
29. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2020;12(1):10–2.
30. Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, Caselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb Res.* 2020;(January).
31. Zhu H, Rhee JW, Cheng P, Waliyan S, Chang A, Witteles RM, et al. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(5).
32. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–73.
33. Sharifian-dorche M, Huot P, Osherov M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci.* 2020;(January).
34. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *new Engl J o f Med.*
35. Azizi SA, Azizi SA. Neurological injuries in COVID-19 patients: direct viral invasion or a bystander injury after infection of epithelial/endothelial cells. *J Neurovirol.* 2020;26(5):631–41.
36. Azim D, Nasim S, Kumar S, Hussain A, Patel S. Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* 2020;12(6).
37. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2020;397(January):19–21.
38. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? the Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron.* 2020;144(5):213–21.
39. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun.* 2020;89(January):531–42.
40. Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, Lammert F, Ciaula A Di. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *Eur J Intern Med.* 2020;77(January):19–24.
41. Bartoli A, Gabrielli F, Alicandro T, Nascimbeni F, Andreone P. COVID-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs. *Intern Emerg Med [Internet].* 2021;16(2):281–308. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02569-9>
42. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents.* 2020;(January).
43. Jiang Y, Chen D, Cai D, Yi Y, Jiang S. Effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized COVID-19 persons: A network meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(2):1171–4.
44. Gupta D, Sahoo AK, Singh A. Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid 19. *Brazilian J Infect Dis.* 2020;24(4):369–71.
45. Schmith VD, Zhou J, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):762–5.
46. Infomed [Internet]. [cited 2021 May 21]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

47. Zou L, Dai L, Zhang X, Zhang Z, Zhang Z. Hydroxychloroquine and chloroquine: a potential and controversial treatment for COVID-19. *Arch Pharm Res* [Internet]. 2020;43(8):765–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01258-7>
48. Becker RC. Covid-19 treatment update: follow the scientific evidence. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;50(1):43–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02120-9>
49. Sonja A. Rasmussen, MD, MS JCS. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? *Ann Oncol*. 2020;(January):19–21.
50. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langou t-Astri CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: Current evidence and future possibilities. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(2):L211–7.
51. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;50(2):298–301. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z>
52. Echeverría-esnal D, Martín-ontiyuelo C, Navarrete- ME, Cuscó MD, Ferrández O, Horcajada JP, et al. Expert Review of Anti-infective Therapy Azithromycin in the treatment of COVID-19 : a review. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2021;19(2):147–64. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>
53. Tong T, Wu YQ, Ni WJ, Shen AZ, Liu S. The potential insights of Traditional Chinese Medicine on treatment of COVID-19. *Chinese Med (United Kingdom)* [Internet]. 2020;15(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00326-w>
54. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, Varon J, Marik PE. Clinical and Scientific Rationale for the “MATH+” Hospital Treatment Protocol for COVID-19. *J Intensive Care Med*. 2021;36(2):135–56.
55. Dispositivos Médicos e Equipamentos de Proteção Individual - COVID-19 [Internet]. [cited 2021 May 24]. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/dispositivos-medicos-e-equipamentos-de-protecao-individual/>
56. N95 vs FFP3 & FFP2 masks - what's the difference? [Internet]. [cited 2021 May 24]. Available from: <https://fastlifehacks.com/n95-vs-ffp/>
57. Farsalinos K, Poulas K, Kouretas D, Vantarakis A, Leotsinidis M, Kouvelas D, et al. Improved strategies to counter the COVID-19 pandemic : Lockdowns vs . primary and community healthcare. *Toxicol Reports*. 2021;8:1–9.
58. W. Chancharoenthana, A. Leelahavanichkul, S. Chinpraditsuk, K. Pongpirul, S. Kamolratanakul, W. Phumratanaprapin, P. Wilairatana PP. Social restriction versus herd immunity policies in the early phase of the SARS-CoV-2 pandemic : A mathematical modelling study. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2019;2019.
59. Ludvigsson JF, Institutet K, Institutet K. The first eight months of Sweden's COVID-19 strategy and the key actions and actors that were involved. :0–3.
60. Pandemia. Portugal, o bom exemplo. Suécia, o mau? [Internet]. [cited 2021 Jun 8]. Available from: <https://www.dn.pt/mundo/pandemia-portugal-o-bom-exemplo-suecia-o-mau-12198208.html>
61. Portugal e a Suécia – O colapso disfarçado [Internet]. [cited 2021 Jun 8]. Available from: <https://www.dinheirovivo.pt/opiniao/portugal-e-a-suecia-o-colapso-disfarcado-12977798.html>
62. Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD, et al. Article Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*. 2020;(January).
63. Abid MA, Nunley L, Abid MB. Could Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Render Natural Immunity to Re-infections ? A Spotlight on the Therapeutic Pipeline. *Front Immunol*. 2020;11(June):2019–21.
64. Young J, Thone MN, Jik Y. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;(January).
65. Moura M, Marçal G, Garcia S, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life Sci*. 2020;(January).
66. Nr OR, Mt AB, Hoz D. The Century of mRNA Vaccines : COVID-19 Vaccines. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):89–91.
67. Mahase E. Covid-19 : Pfizer vaccine efficacy was 52 % after first dose and 95 % after second dose , paper shows. *BMJ*. 2020;(December):4826.
68. Mahase E. Covid-19 : Moderna applies for US and EU approval as vaccine trial reports 94 . 1 % efficacy. *BMJ*. 2020;(December):4709.
69. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>

70. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
71. Norma DGS- Campanha de Vacinação contra a COVID-19 Vacina VAXZEVRIA [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0032021-de-08022021-pdf.aspx>
72. Pfizer, Moderna e AstraZeneca: que diferenças há entre as três vacinas contra a Covid-19? [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: https://www.rtp.pt/noticias/mundo/pfizer-moderna-e-astrazeneca-que-diferencas-ha-entre-as-tres-vacinas-contra-a-covid-19_n1277725
73. COVID-19 Vaccine Janssen | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
74. COVID-19 vaccine safety update- COVID-19 VACCINE JANSSEN [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-11-may-2021_en.pdf
75. Comirnaty | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
76. COVID-19 Vaccine Moderna | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>
77. COVID-19 VACCINE TRACKER [Internet]. [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://www.covid-19vaccinetracker.org/>