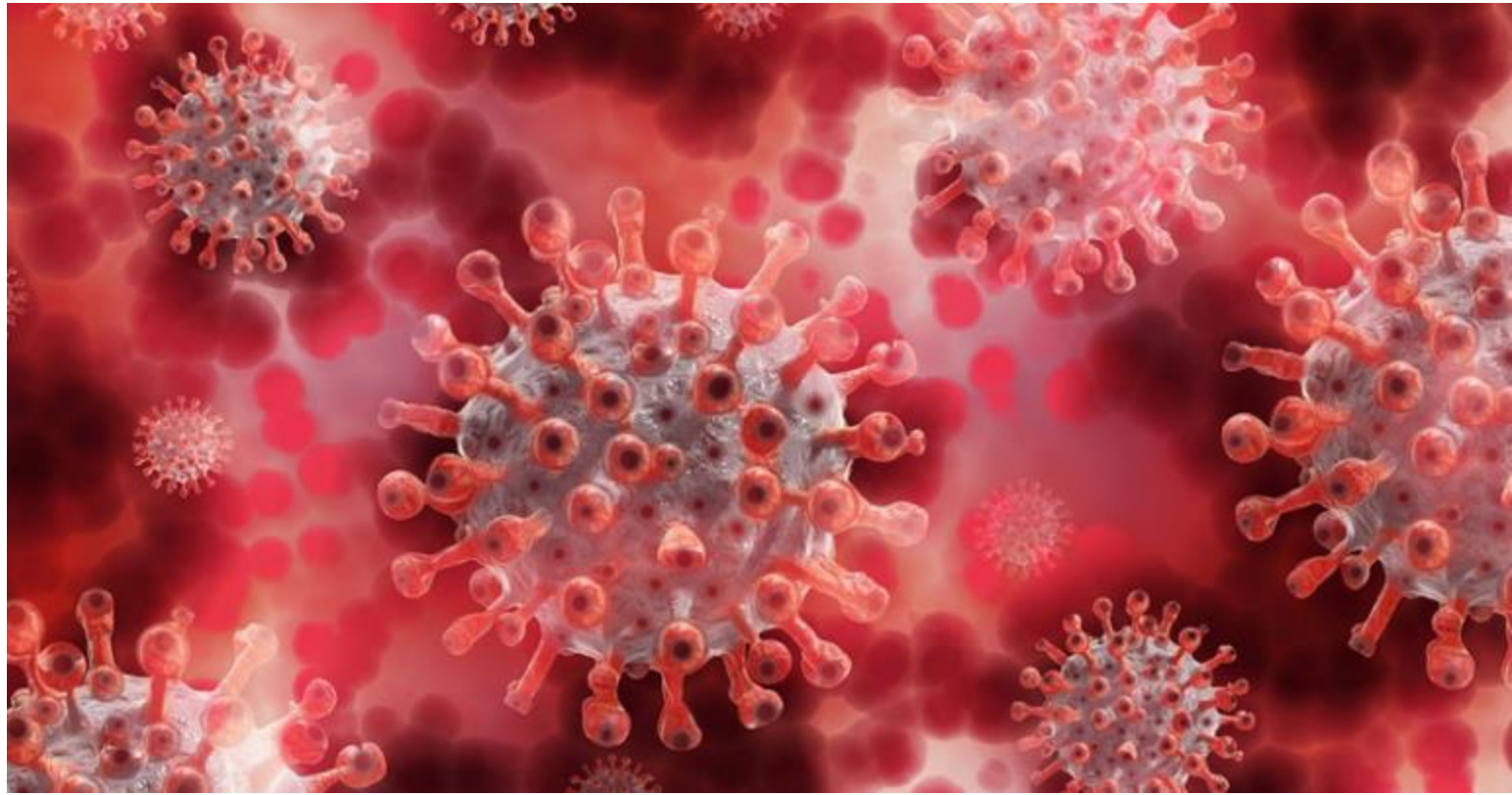




CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO
IMT5124 - Seminários sobre vírus persistentes de importância em saúde pública - Immunovirologia

Aspectos gerais relacionados a pandemia pelo SARS-CoV-2/COVID-19

Jorge Casseb
Prof. Associado
Faculdade de Medicina/Inst. Medicina Tropical - USP - 2021



Roteiro

1- Introdução

2- Agente etiológico

3- Diagnóstico: Sorológico, molecular e testes rápidos

4- Aspectos clínicos

5- Abordagem preventivos

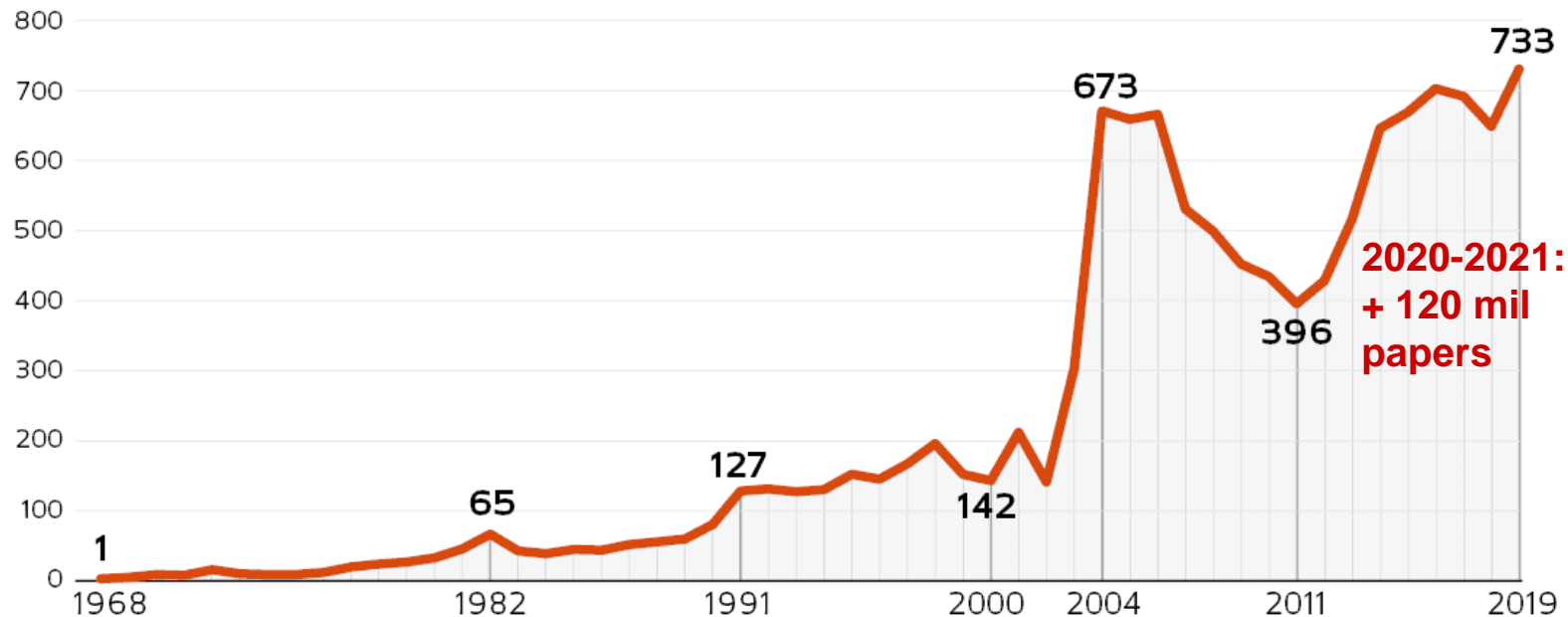
6- Tratamento específico

7- Medidas de Saúde Pública



Importância científica

Publicações sobre coronavírus - 1968-2019



<https://revistapesquisa.fapesp.br/2020/03/26/a-pesquisa-cientifica-sobre-coronavirus/>

Introdução

- Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, registrou os primeiros casos de pacientes acometidos por infecção respiratória grave por um *Coronavírus*.
- *International Committee on Taxonomy of Viruses*: Novo coronavírus seria *Severe Acute Respiratory Syndrome – Related Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).
- Em 11/02/2020, a *World Health Organization* (WHO) definiu a nomenclatura oficial como *Coronavírus Disease-2019* (COVID-19).
- No Brasil, primeiro caso importado da Itália, em fevereiro de 2020

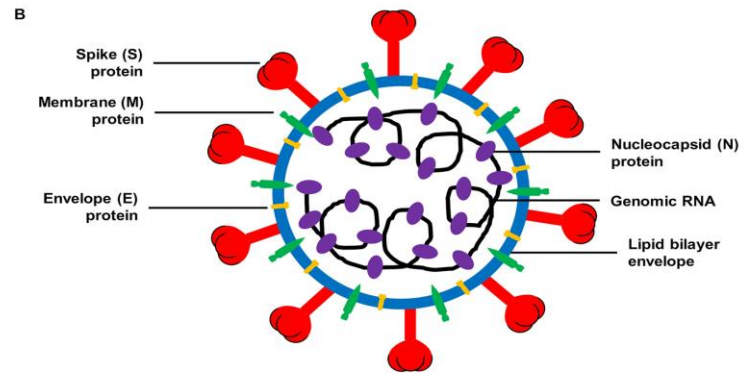
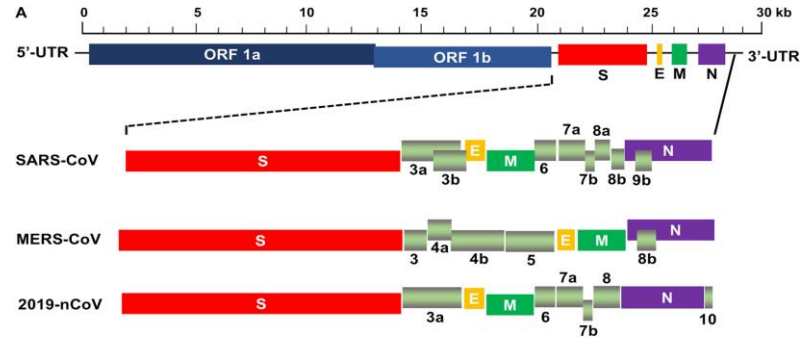
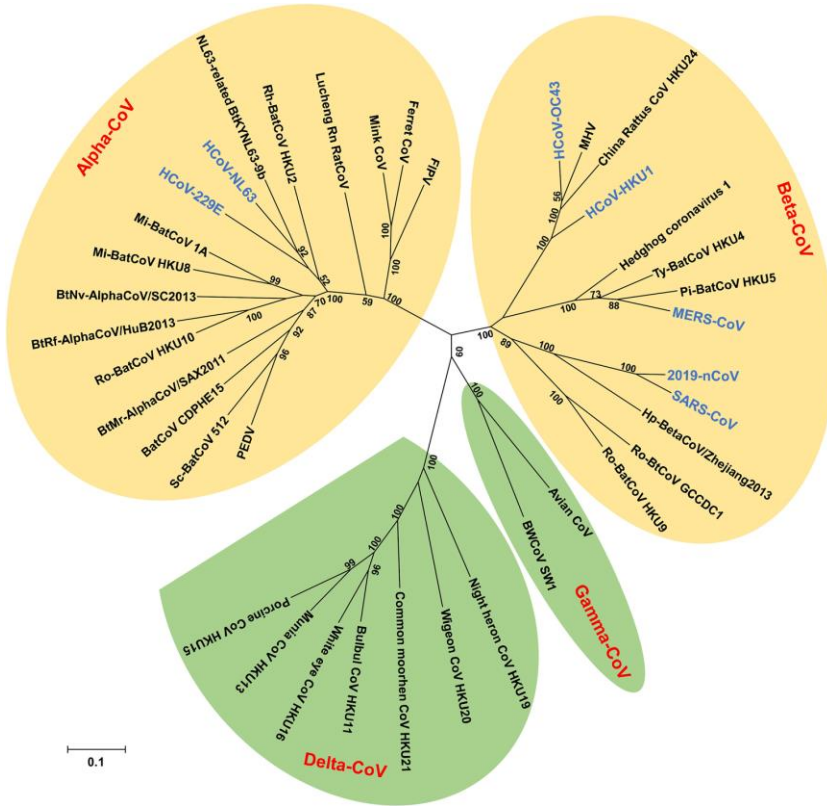


Taxonomia da família coronavírus

- Sete tipos de coronavírus (CoVs) foram isolados em humanos até agora. Entre eles, três CoviDs patogênicos emergentes, incluindo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e recentemente identificado (Covid-19);
- Causaram ou continuam a causar infecções graves em humanos, representando ameaças significativas à saúde pública global;
- A infecção por SARS-CoV em humanos (com cerca de 10% de taxa de letalidade): primeira vez na China em 2002, MERS-CoV em humanos (com cerca de 34,4% de letalidade, Arábia Saudita em junho de 2012;
- COVID-19 primeira vez na China em dezembro de 2019 e atualmente está infectando mais de **150 milhões de** pessoas (2,7-15% de taxa de mortalidade);

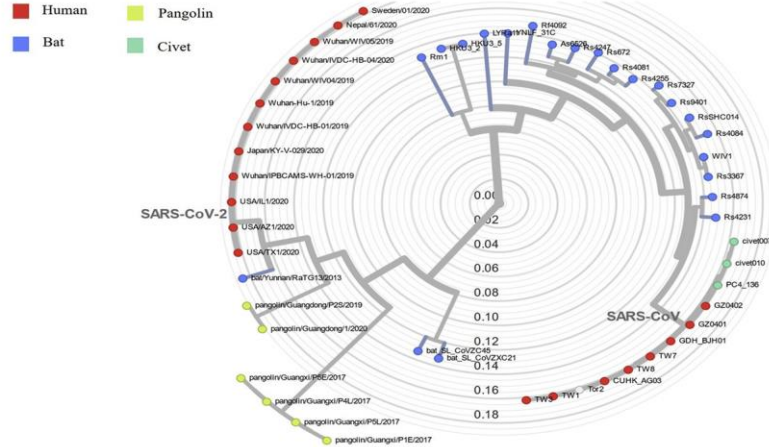
Árvore filogenética do coronavírus (CoVs) baseada nas sequências de RNA de nucleotídeos dependente polimerase RAN (RdRp).

Quatro principais filogenético clusters que correspondem ao generos alpha-CoV, beta-CoV, gamma-CoV, e delta-CoV. Cada gênero CoV genus contém diferentes subgeneros. As letras azuis indicam CoVs humanos.

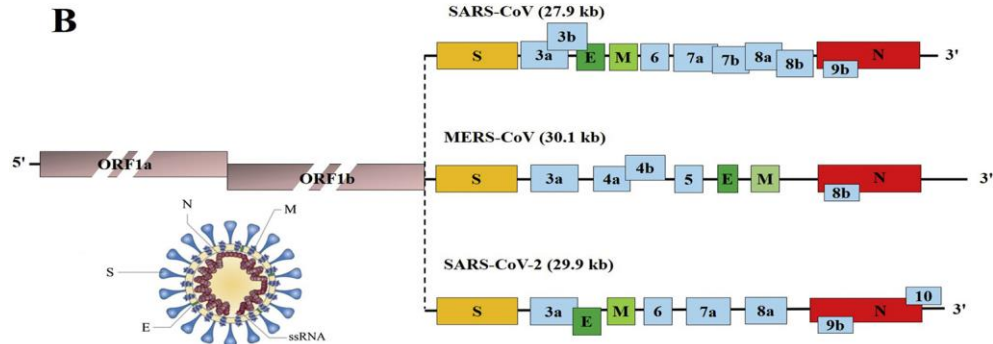


Classificação da família do Coronavírus

A



B



Porque os morcegos?

Surto de coronavírus pode ter se originado de morcegos

By James Gorman

www.terra.com.br — Se os surtos anteriores de coronavírus servem de alguma indicação, a cepa de Wuhan que está atualmente se espalhando, pode ter-se originado de morcegos. Peter Daszak, presidente da EcoHealth Alliance, que estuda na China moléstias transmitidas por animais para seres humanos, disse: "**Ainda não conhecemos a fonte, mas existem evidências bastante significativas de que este seja um coronavírus originado em morcegos.**"



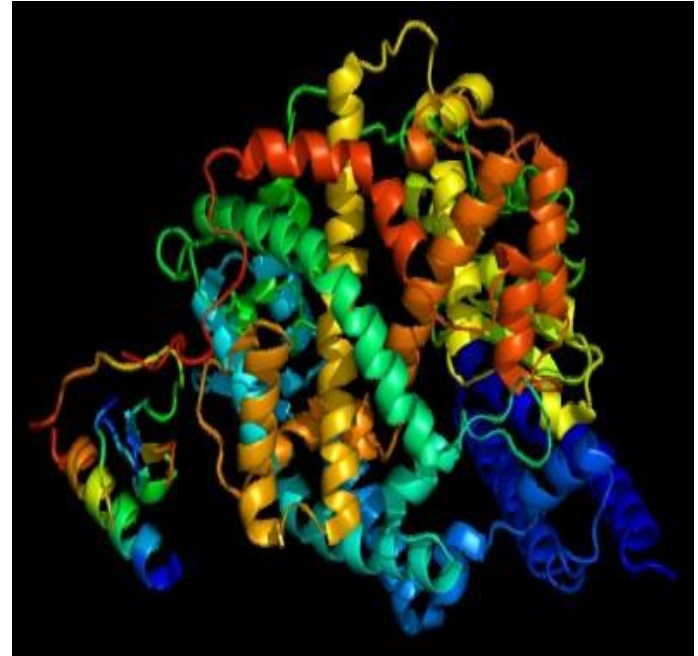
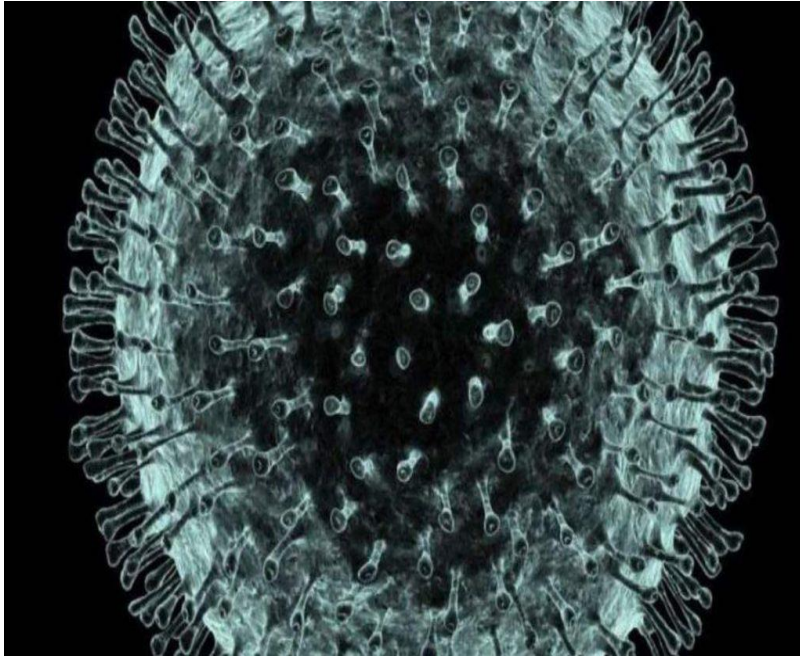
<https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,surto-de-coronavirus-pode-ter-se-originado-de-morcegos,70003181008>

- Tanto o SARS-CoV quanto o MERS-CoV são vírus zoonóticos, usando morcegos como reservatórios naturais e transmitindo através de hospedeiros intermediários, e levando à infecção humana.

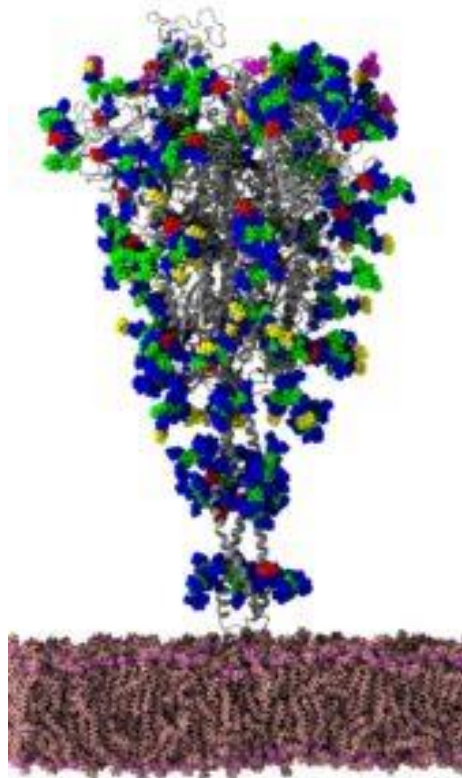
Aspectos virológicos

- O SARS-CoV-2 é um RNA vírus pertencente à família *coronaviridae* e da linhagem C do gênero *Betacoronavirus*.
- CDC da China, o SARS-CoV-2 é o resultado de recombinações virais que lhe facultam a capacidade de quebrar a barreira biológica e escapar do ciclo animal-animal.
- Assim, infectar seres humanos caracterizando uma zoonose que, hipoteticamente, tem o morcego como o hospedeiro primário.
- Entretanto, a transmissão entre humanos é que potencializa a característica epidêmica destas infecções, a exemplo das epidemias causadas pelo SARS-CoV e MERS-CoV.

O gene *ACE-2* expressa o RNAm orienta a produção da enzima conversora de angiotensina 2 - molécula usada pelo SARS-CoV2 para infectar as células do pulmão

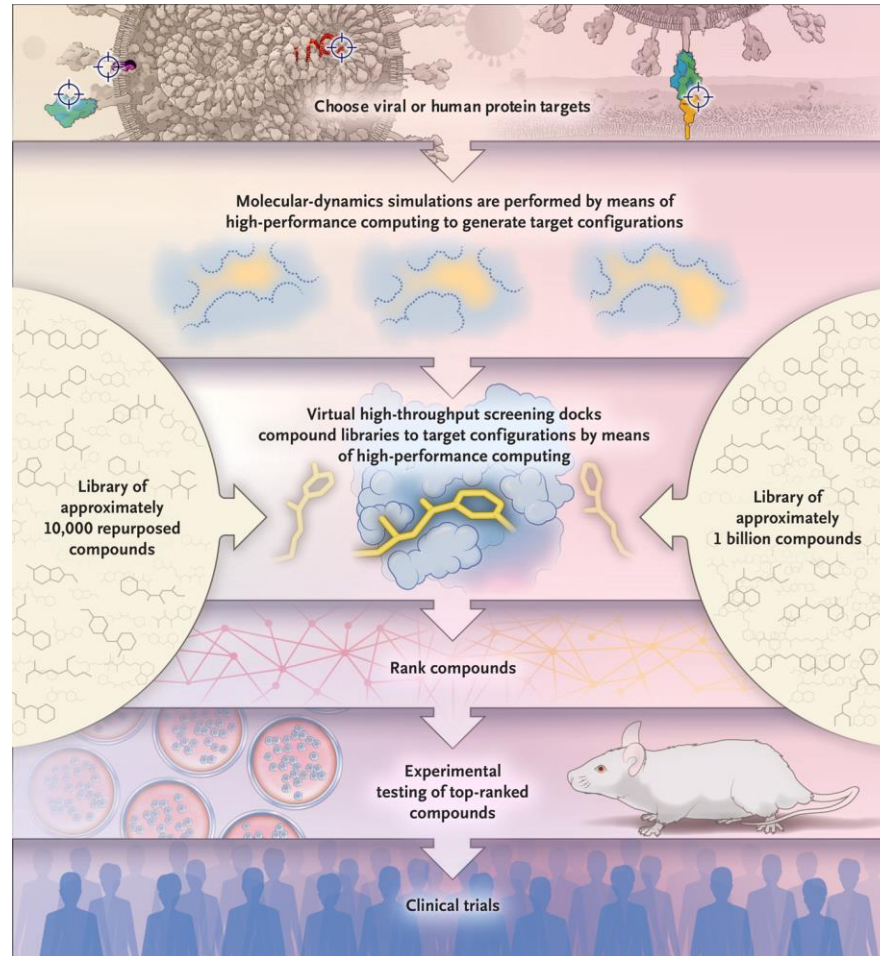
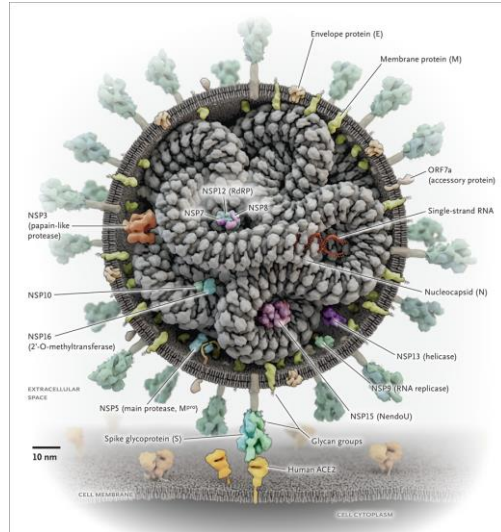


Estrutura da glicoproteína SARS-CoV-2 com parte polipeptídica em cinza e glicanos em cores

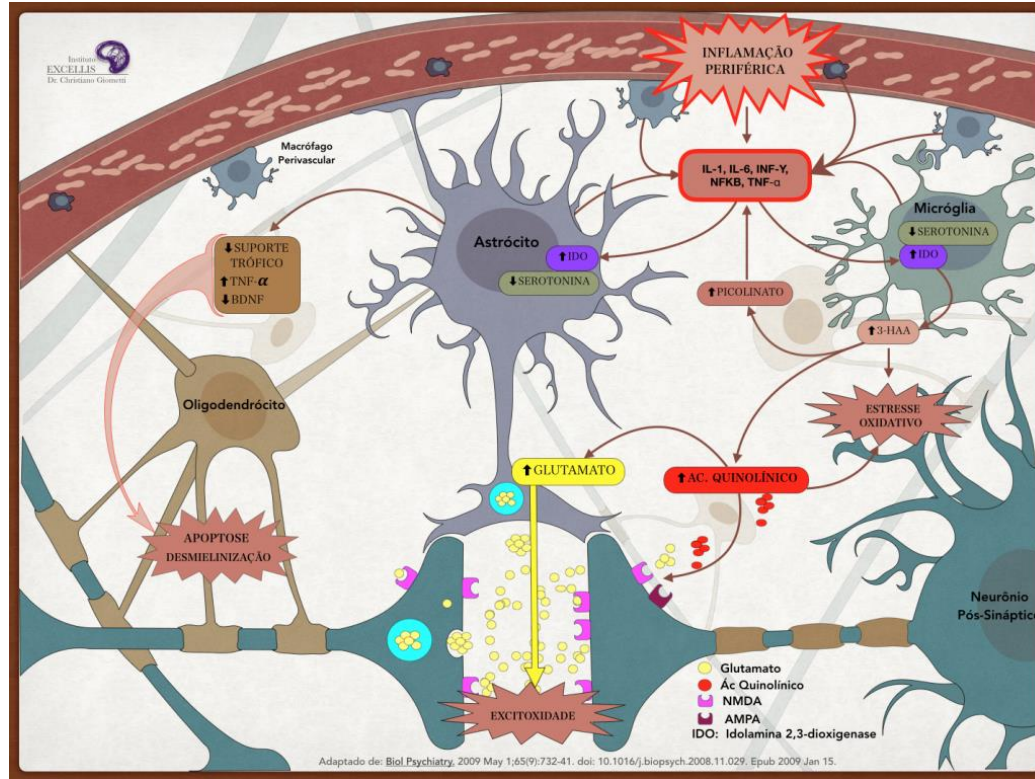


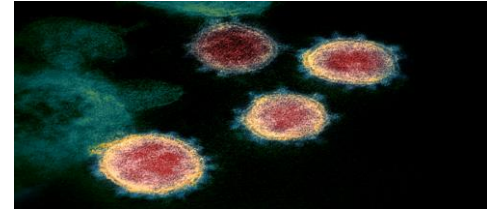
Lorenzo Casalino, Zied Gaieb e
Rommie Amaro, UC San Diego

Entrada do Cov-Sars-19 na célula-alvo



Entrada no sistema nervoso central





O Sars-CoV-2 no organismo

Transmitido por gotículas de saliva, o vírus se vale das células humanas para se multiplicar

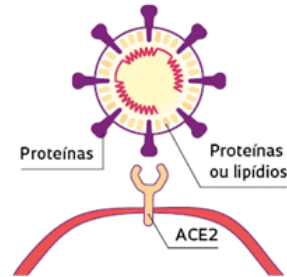
Transmissão

Imerso em gotículas de saliva liberadas pela tosse ou espirro, o vírus pode ser transmitido de uma pessoa para outra. O vírus pode também ser transmitido por meio do contato pessoal ou com objetos contaminados



No organismo

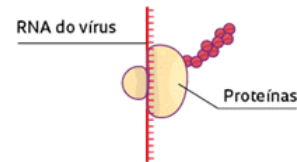
O vírus entra no corpo pelo nariz, boca ou olhos e se liga à enzima conversora de angiotensina (ACE2) da membrana das células



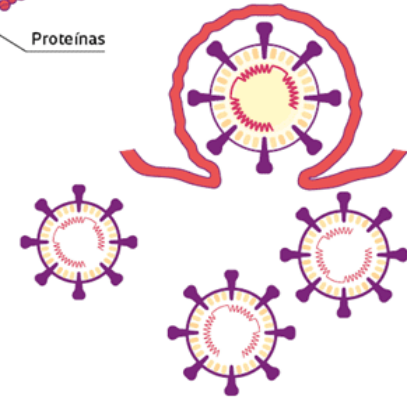
O vírus se funde com a membrana da célula e libera seu material genético, o RNA, no interior da célula



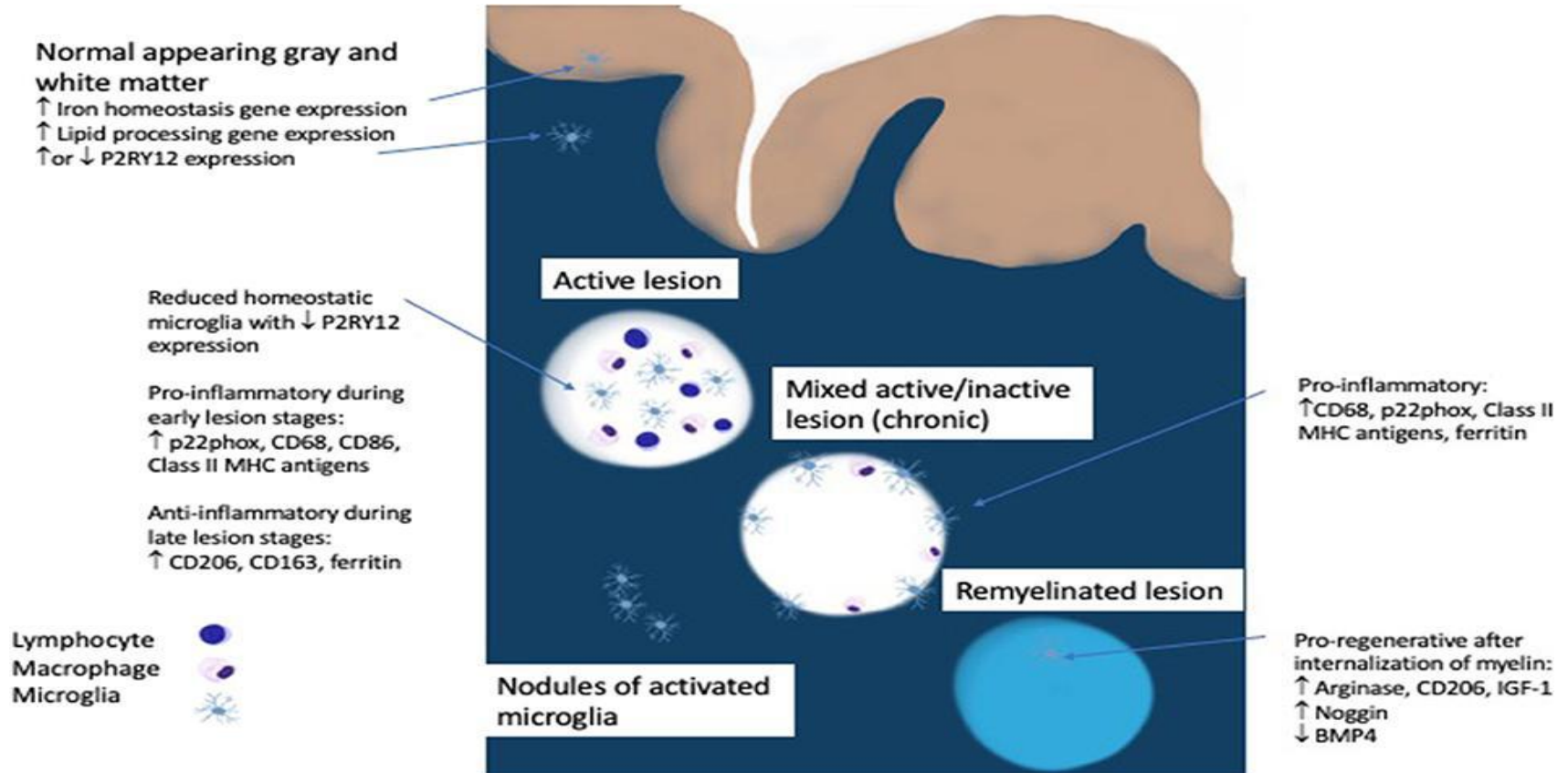
A célula infectada lê o RNA e começa a produzir proteínas que ajudarão a fazer novas cópias do vírus



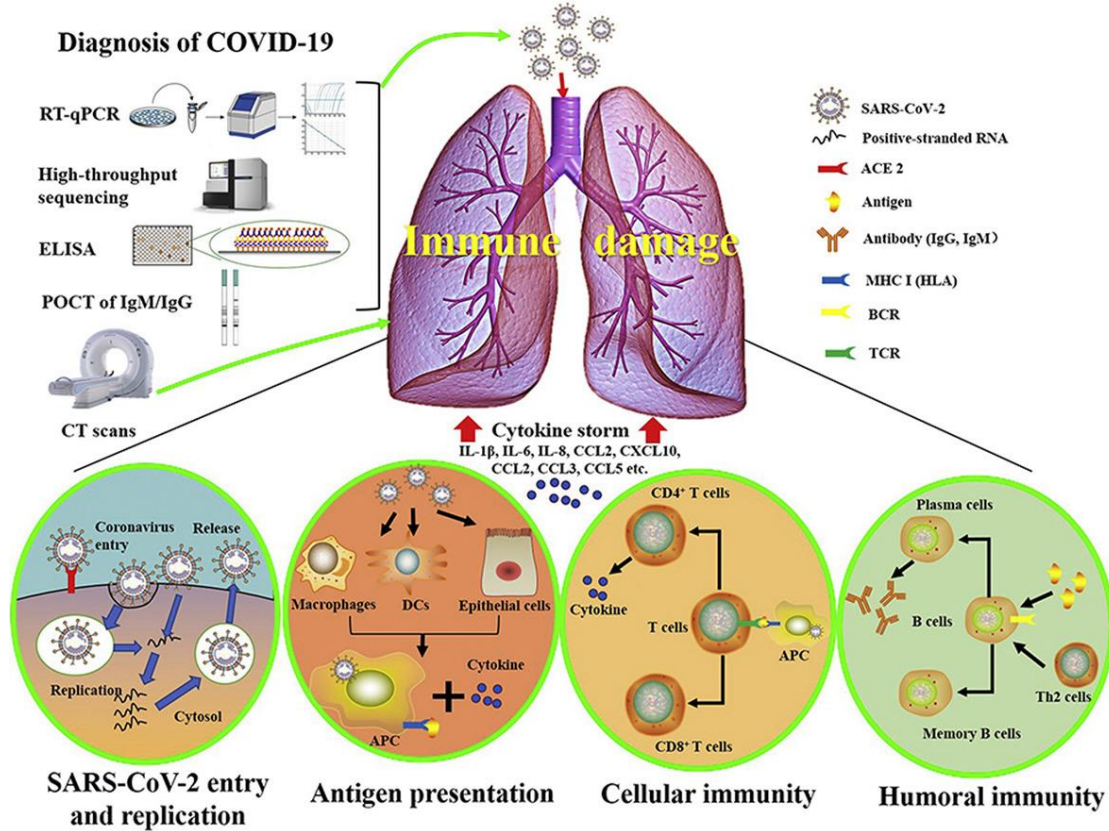
Cada célula infectada pode liberar milhões de cópias do vírus. Os vírus recém-formados podem infectar novas células ou escapar dos pulmões através das secreções



Fisiopatologia da infecção pelo COVID-19



Diagnóstico



Período de incubação e transmissão viral

- Segundo os CDC, o período de incubação do SARS-CoV-2 varia de 2 a 14 dias. Este tem sido o padrão para o **período de quarentena na maioria** das situações onde esta estratégia foi ou está sendo instituída;
- As formas mais efetivas de disseminação deste vírus se dá por meio de secreções e excreções respiratórias veiculadas direta ou indiretamente por:
 - Espirro, tosse, contato pessoal direto ou próximo com pessoa infectada (<1-2 metros, sala fechada, e sem equipamento de segurança), colocar objeto contaminado à boca, olhos ou nariz (fômites).
 - **Levar a mão à boca** antes de higienização adequada principalmente após **cumprimentar pessoas infectadas** e tocar em superfícies ou objetos contaminados;
- Sobre a distância considerada como de risco para a contaminação por este vírus ainda não existe consenso: WHO considera **UM metro**, enquanto o Ministério da Saúde e CDC consideram **DOIS metros**.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2019 Novel Coronavirus – Symptoms. Acessado em 3/2/2020, no <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>

Definição de quadro suspeito e diagnóstico clínico da COVID-19

- Diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 deverá considerar inicialmente às consideradas de risco ou convivência com pessoa infectada nos últimos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais ou sintomas;
- Assim, serão suspeitas desta infecção pacientes com febre, tosse, dispneia de intensidade progressiva, dor torácica, sinais de baixa oxigenação por insuficiência respiratória e choque nos casos de pior evolução;
- Diagnóstico diferencial com a infecção pelo H1N1. Considerando as variáveis referidas é possível definir, de forma esquemática, pelo menos três cenários para considerar um caso como suspeito da infecção.
- **Conceito de imunidade coletiva**

WHO-China Joint Mission Report of COVID-19 Symptoms

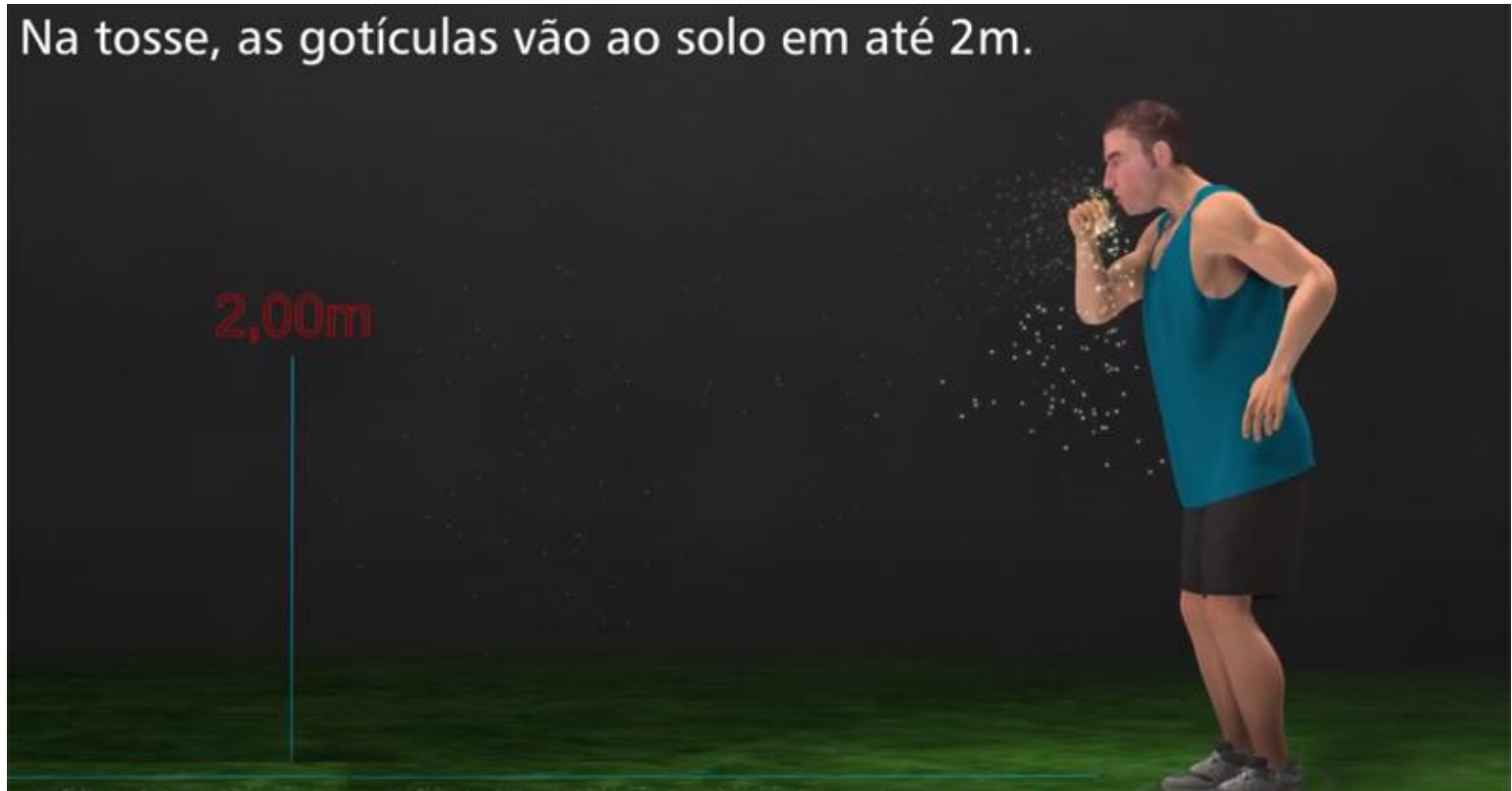
Sintoma/Sinal	%
Febre	88
Tosse seca	68
Fadiga	38
Escarro	33
Respiração curta	19
Dor de garganta	14
Cefaléia; Tremores; mialgia/artralgia; náusea/vômitos; diarreia; conjuntivite	

Sintomas mais frequentes

- 96% dos pacientes apresentava **febre, tosse ou falta de ar**. Cerca de 45% apresentavam os três sintomas.
- O sintoma mais comum foi **tosse (84%) seguida por febre (80%)**.
- "Entre pacientes adultos, a falta de ar foi mais comumente relatada por pacientes hospitalizados do que por não-hospitalizados (82% versus 38%)", afirmou o CDC.
- Os pacientes também apresentaram **calafrios, dores musculares, dores de cabeça, fadiga e problemas digestivos, como náusea, dor abdominal, vômito ou diarreia**.
- "Aproximadamente **metade** relatou um ou mais sintomas gastrointestinais; entre eles, **diarreia** (38%) e vômitos (13%)", afirmou o CDC.

O Sars-Cov-2 pode atinge até 2 metros

Na tosse, as gotículas vão ao solo em até 2m.



Diagnóstico

Testes rápidos aprovados:

- One Step Covid-2019 Test;
- Coronavírus Rapid Test;
- Coronavírus IgG/IgM (Covid-19);
- Medteste Coronavírus 2019-nCoV IgG/IgM;
- Teste Rápido em Cassete (Covid-19) IgG/IgM;
- Covid-19 IgG/IgM Eco Teste.

Outros dois utilizam um dispositivo semelhante a um cotonete (swab), que retira amostra das vias respiratórias dos pacientes, da nasofaringe e da orofaringe: Eco F Covid-19 Ag e Covid-19 Ag Eco Teste

PCR em tempo real

Fonte: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46555-todos-os-laboratorios-publicos-do-pais-podem-realizar-exame-para-coronavirus>

Diagnóstico radiológico

- Infecção por SARS-CoV-2 não foi diagnosticada na primeira TC em dois pacientes com doença subjacente. A pneumonia viral foi diagnosticada corretamente no estudo inicial de TC dos 49 pacientes restantes com Covid-19 e em dois pacientes com adenovírus;
- Opacidades em vidro fosco, consolidações com ou sem aumento vascular, espessamento septal interlobular e broncogramas aéreos são achados de imagem comuns na TC de pacientes com Covid-19;
- O sinal do "halo reverso" e os nódulos pulmonares com sinal do halo são achados tomográficos raros. Os achados tomográficos da Covid-19 se sobrepõem aos achados tomográficos da infecção por adenovírus;
- Existem diferenças e semelhanças nas características tomográficas da infecção por SARS-CoV-2 em comparação com as da infecção por SARS.

Coleta de amostras para realização do RT-PCR

- A OMS recomenda colher escarro, aspirado endotraqueal ou lavado brônquio alveolar. Caso o paciente não tenha secreções no trato respiratório inferior, poderão ser colhidos aspirados de secreção de nasofaringe ou *swabs* combinados de nasofaringe e orofaringe.
- O Ministério da Saúde do Brasil recomenda a coleta de duas amostras que deverão ser encaminhadas para os laboratórios de referência¹⁷. Em São Paulo é o Instituto Adolfo Lutz.
- As amostras deverão ser guardadas em geladeira (4 a 8°C) e deverão ser encaminhadas dentro de 24-48h após a coleta. Nos finais de semana ou feriados prolongados, as amostras respiratórias deverão ficar guardadas em *freezer* a (-)70°C.
- A embalagem de transporte das amostras respiratórias deverá seguir os regulamentos de remessa para Substância Biológica UN3373 Categoria B, contendo gelo⁶.

Aspectos pediátricos

NEW YORK -- March 26, 2020 -- Clinical symptoms and outcomes from neonates born to mothers with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China, and the possibility of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

The clinical symptoms from 33 neonates with, or at risk, of COVID-19 were mild and outcomes were favourable, with only 3 (10%) of the infants showing symptoms of SARS-CoV-2 infection, according to a [study](#) published in *JAMA Pediatrics*.

Reference:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763853>

Denise Baez

O que fazer?

CORONAVIRUS

Atendimento de emergência



Comorbidades # desfecho

- Quimioterapia ou cirurgia no mês anterior tiveram um risco de 75% de ter um evento clinicamente grave, em comparação com 43% para aqueles que não tinham recebido um tratamento recente. Fatores de risco, como idade e história de tabagismo, a idade mais avançada foi o único fator de risco de eventos graves (0,97 a 2,12; $P = 0,072$);
- Um total de 906.849 hospitalizações por COVID-19 ocorridas entre adultos nos Estados Unidos em novembro de 2020, 30% foram atribuíveis à obesidade; 26% para hipertensão; 21% para diabetes; e 12% para insuficiência cardíaca.
- Quase dois terços (63,5%) das hospitalizações foram atribuídas a essas condições cardiometabólicas e que essas hospitalizações teriam sido evitadas se essas condições não estivessem presentes.
- Eles estimaram que uma redução de 10% nessas 4 condições cardiometabólicas teria potencialmente evitado 11,1% das hospitalizações por COVID-19.

Pacientes com câncer correm mais risco de Covid-19

e têm pior prognóstico em caso de infecção por SARS-CoV-2

- Coorte prospectiva de 1.590 pacientes com Covid-19. Houve 2.007 casos confirmados em laboratório de Covid-19 entre os 575 hospitais em toda a China até o dia 31 de janeiro 2020.
- 18 pacientes com câncer e Covid-19, 39% apresentaram risco significativamente maior de "eventos graves". Em comparação, dos 1.572 pacientes com Covid-19 que não tinham câncer, 8% estavam na mesma categoria de risco ($P = 0,0003$). Eventos considerados graves foram: rápida deterioração clínica com internação na unidade de terapia intensiva (UTI), ventilação invasiva ou morte.
- Deterioração muito mais rápida do estado clínico do que os sem câncer. A mediana de tempo para eventos graves foi de 13 dias *versus* 43 dias (razão de risco ou *hazard ratio*, HR, ajustada para idade, de 3,56; $P < 0,0001$).

O que fazer para atenuar as consequências da quarentena? :

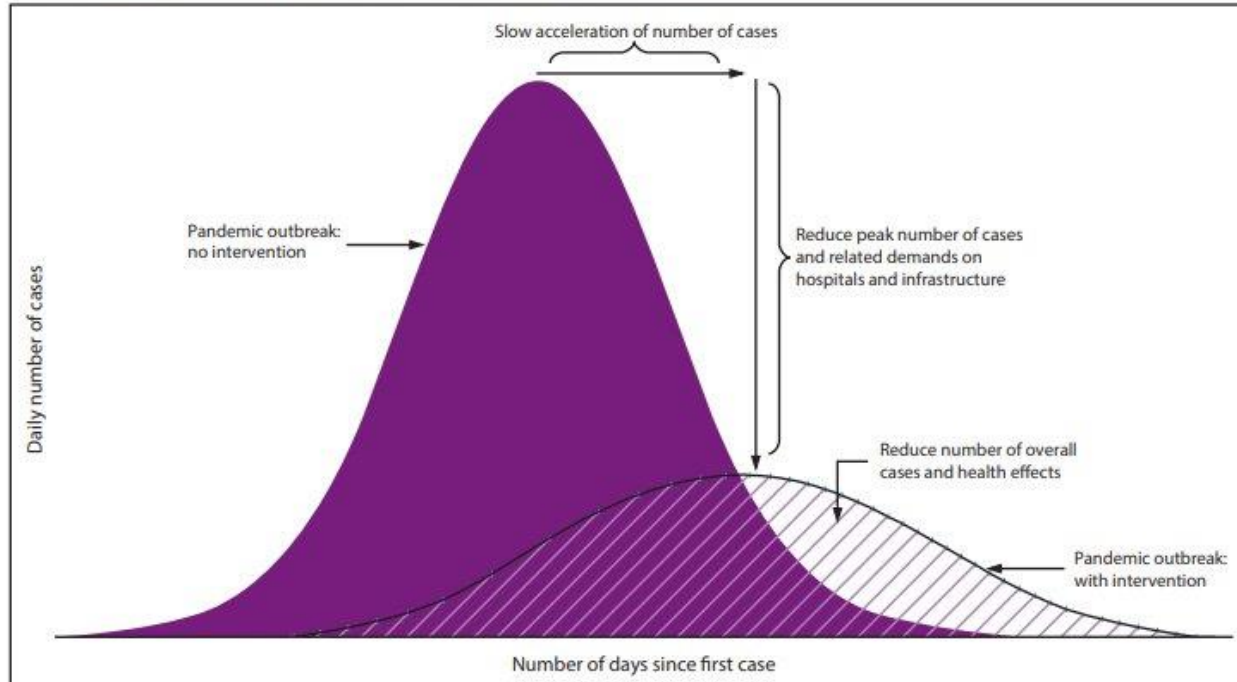
- Fazer com que a quarentena seja o mais breve possível

As quarentenas mais longas estão associadas a desfechos psíquicos mais negativos. Entende-se que, para pessoas que já estão em quarentena, a decisão de estender ainda mais o período de isolamento pode causar ainda mais frustração e sensação de desmoralização. Quarentenas impostas a cidades inteiras, como ocorreu na China e Itália, podem ser ainda mais prejudiciais para a saúde mental.

- Fornecer o máximo de informações para a população
- Fornecer suprimentos adequados
- Reduzir o tédio e melhorar a comunicação
- Profissionais de saúde merecem atenção especial

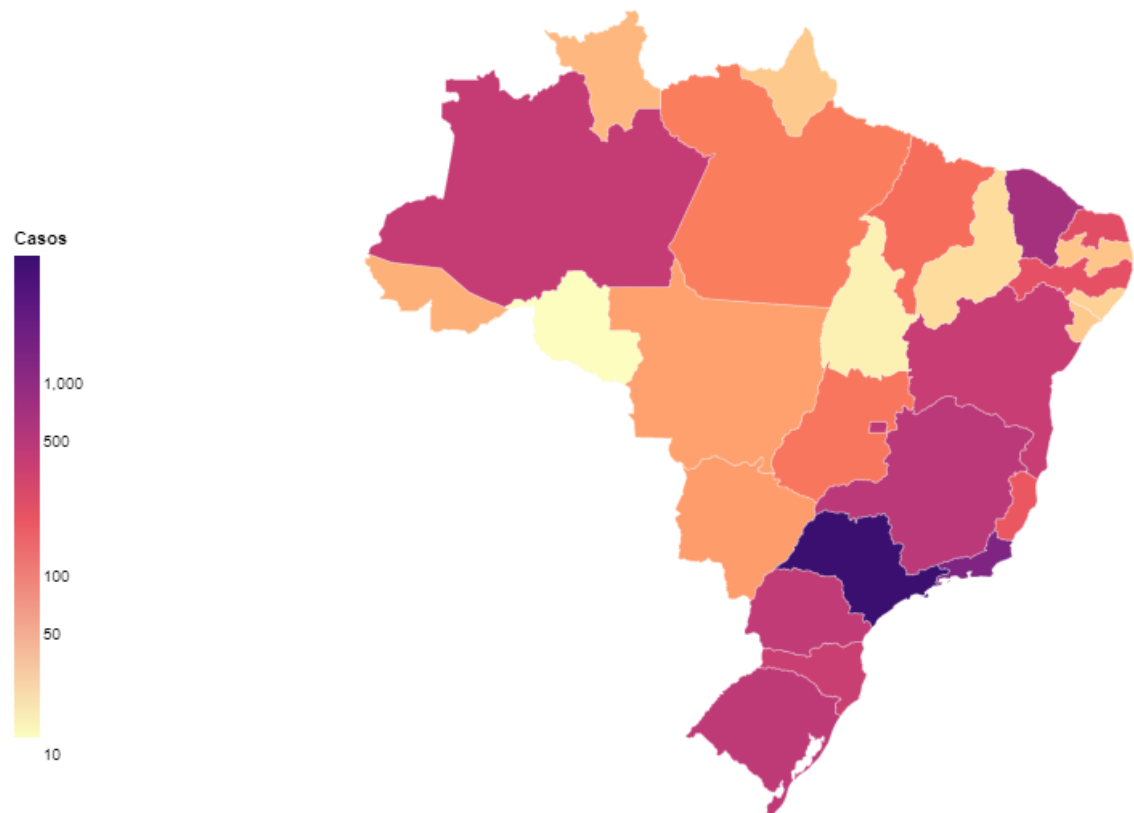
Exemplo do vírus influenza

FIGURE 1. Goals of community mitigation for pandemic influenza



Source: Adapted from: CDC. Interim pre-pandemic planning guidance: community strategy for pandemic influenza mitigation in the United States—early, targeted, layered use of nonpharmaceutical interventions. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2007. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/11425>.

E agora.....



O mapa do coronavírus: como aumentam os casos dia a dia no Brasil e no mundo

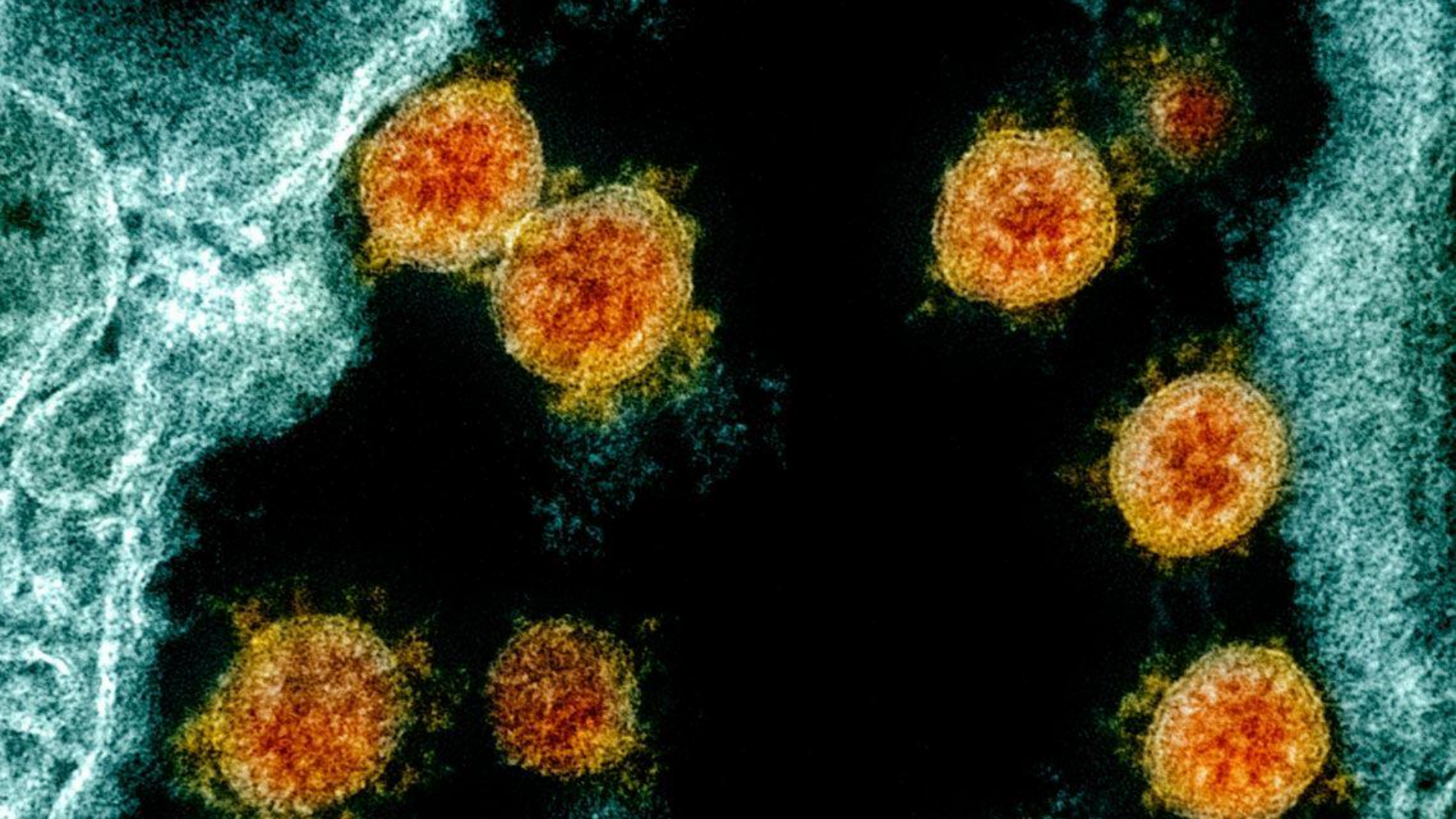
O ritmo de cada país é diferente. Japão, Hong Kong e Singapura viram crescer as infecções de maneira paulatina desde janeiro.

Na Europa, os casos dispararam rapidamente.

- A COVID-19 adquiriu dimensões pandêmicas e até 24/05/2021 contabilizou mais 167 milhões casos diagnosticados em +190 países, com >3,5 milhões de óbitos;
- [ht](#)Brasil confirma 15 milhões de infecções e 460 mil mortes por Covid-19 - até 24/3/2021

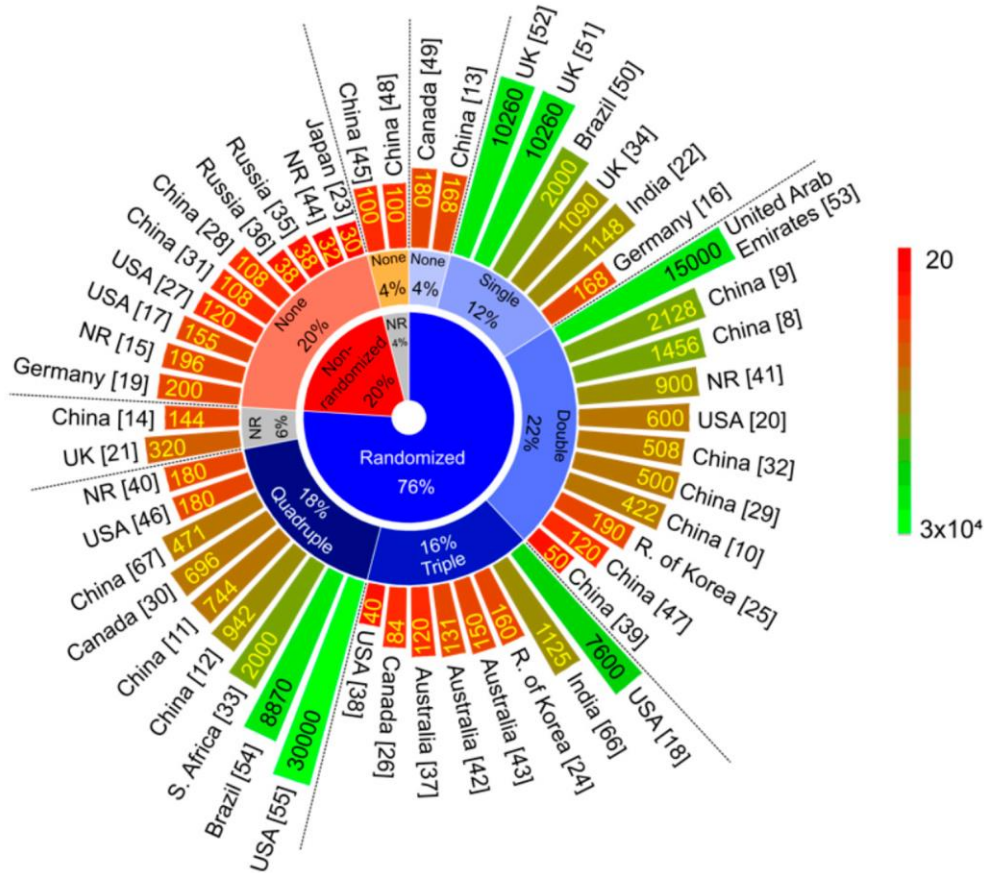
Os dados são da Universidade Johns Hopkins (EUA)

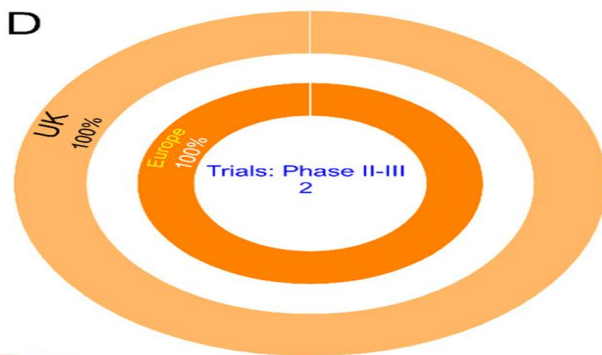
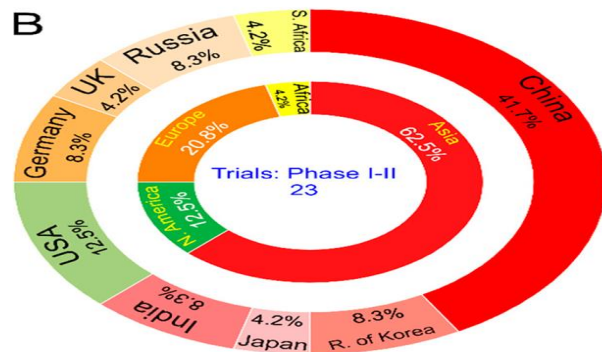
<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>



Prevalência de anticorpos anti-Sars-2 entre pessoas vivendo com HIV-1

Subunit Vaccines Against SARS-CoV-2 virus: The majority of which use the S protein and/or its antigenic fragments, in particular, RBD, as the vaccine targets





Vacinas candidatas em fevereiro - 2021

Plataforma		Candidate vaccines (no. and %)				
PS	Protein subunit	20	31%			
VVnr	Viral Vector (non-replicating)	10	16%			
DNA	DNA	8	13%			
IV	Inactivated Virus	9	14%			
RNA	RNA	7	11%			
VVr	Viral Vector (replicating)	4	6%			
VLP	Virus Like Particle	2	3%			
VVr + APC	VVr + Antigen Presenting Cell	2	3%			
LAV	Live Attenuated Virus	1	2%			
VVnr + APC	VVnr + Antigen Presenting Cell	1	2%			
		64				

Dosagem e calendário

Dosage & schedule		Candidate vaccines (no. and %)	
1 dose		11	17%
Day 0		11	
2 doses		38	59%
Day 0 + 14		5	
Day 0 + 21		16	
Day 0 + 28		17	
3 doses		1	2%
Day 0 + 28 + 56		1	
TBD / No Data (ND)		14	22%
		64	
Route of administration			
Oral		3	5%
Injectable		53	83%
SC	Sub cutaneous	2	3%
ID	Intra dermal	3	5%
IM	Intra muscular	48	75%

Vacinas em fase uso no mundo

Doses da vaccine (Fabricante)

mRNAFast development speed; low- to-medium manufacturing scale²

- 1) BNT-162b2 (Pfizer, BioNTech);
- 2) mRNA-1273 (Moderna)

DNA

Fast development speed; medium manufacturing scale²

INO-4800 (Inovio)

Vetor viral: Medium development; high manufacturing scale¹ or ²

AZA-1222 Ad5-CoV (AstraZeneca; Oxford University);

Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson)

Proteina subunidade

NVX-CoV2373 (Novavax)

<p>Recombinant adenovirus type-5- vectored vaccine (Ad5- vectored vaccine; Sinopharm [China]) ^[36]</p>	<p>Approved in China and Saudi Arabia; preliminary data: 86% efficacy; phase 2 trial: seroconversion of neutralizing antibodies seen in 59% and 47% of those in 2-dose groups; seroconversion of binding antibody seen in 96-97% of participants; Positive specific T-cell responses seen in 88-90% of participants.</p>
<p>CoronaVac (Ad5- vectored vaccine; Sinovac [China]) ^[37]</p>	<p>Interim phase 3 efficacy reports vary widely from several trials. A trial in Brazil reports efficacy of 50-90%. However, a Turkish trial reports 91.25% efficacy (n = 7,371; data analysis based on 1322 participants – 752 vaccine and 570 placebo).</p>
<p>rAd26 (frozen) and rAd5 vector-based (lyophilized) formulations (Sputnik V; Moscow Gamaleya Institute) ^[38]</p>	<p>Approved in Russia. Each vaccine vector carries gene for full-length SARS-CoV-2 glycoprotein S. The phase 3 trial administered 2 doses 21 days apart (rAd26 then rAd5) assigned in a 3:1 ratio of vaccine (n = 16,501) or placebo (n = 5,476). Interim analysis of results 21-days after the first dose (ie, day of dose 2) showed confirm COVID-19 infection in 0.1% of the vaccine group compared with 1.3% of the placebo group translating to 91.3% efficacy.</p>
<p>hAd5 -COVID-19 (ImmunityBio) ^[39]</p>	<p>Phase 1 trial ongoing; vaccine targets inner nucleocapsid (N) and outer spike (S) protein, which have been engineered to activate T cells and antibodies against SARS-CoV-2, respectively.</p> <p>These dual constructs offer the possibility for the vaccine candidate to provide durable, long-term cell-mediated immunity with potent antibody stimulation to patients against both the S and N proteins.</p>
<p>MRT5500 (Sanofi and</p>	<p>mRNA based vaccine candidate; preclinical evaluation demonstrated favorable ability to elicit neutralizing</p>

Novos desafios

- Mutações virais
- Variantes: VOC – 202012/01 (SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7);
- VOC-202012/01
- The CDC predicts the B.1.1.7 variant will be the major circulating variant in the US by March 2021. As of January 27, 2021, this variant has been detected in 28 states.

Reinfecção?

Queda de proteção a médio e longo prazo

Vacinação periódica?

Mensagem!

CORONAVÍRUS

Entenda os principais sintomas e como evitar o contágio

Fonte: Organização Mundial da Saúde (OMS)

Sintomas:



febre



tosse



falta de ar

Como ocorre a contaminação



Os sintomas podem aparecer de

2

a

14

dias



ainda não há vacina para o coronavírus

Cuidados:

Evitar contato com pessoas doentes



Lavar bem as mãos



Cozinhar bem os alimentos. Não consumir alimentos crus



Evitar contato com animais e produtos de origem animal



Referências usadas na vídeo-aula (1)

Gorbalenya AE; Baker SC; Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. BioRxiv preprint. Acessado em 18/02/2020, no <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>

World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV; COVID-19). Situation Report – 22. February 11, 2020. Acessado em 12/2/2020, no https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2

Wuhan Novel Coronavirus (2019-nCoV) Mortality Rate. National Health Commission (NHC) of China. Acessado em 18/2/2019, no <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/>.

Wang L et al. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. Front. Microbiol., 28 February 2020
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00298>

<https://newslab.com.br/infeccao-pelo-coronavirus-sars-cov-2-em-obstetricia-enfrentando-o-desconhecido/> Prof. Dr. Geraldo Duarte - Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e Prof^a. Dra^a. Silvana Maria Quintana

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2019 Novel Coronavirus – Symptoms. Acessado em 3/2/2020, no <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>

World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. January 28, 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.2.

Referências usadas na vídeo-aula (2)

The Lancet. "Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia"

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31866-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31866-3/fulltext)

Reuters. "Russia's Sputnik V vaccine 92% effective in fighting COVID-19"

<https://news.yahoo.com/russias-sputnik-v-vaccine-91-123338671.html>

CNN. "Russia's Sputnik V vaccine is 91.6% effective against symptomatic Covid-19, interim trial results suggest"

<https://www.cnn.com/2021/02/02/health/russia-sputnik-v-phase-3-intl/index.html>