

REVISÃO DE LITERATURA – COVID-19 E SARS-CoV-2

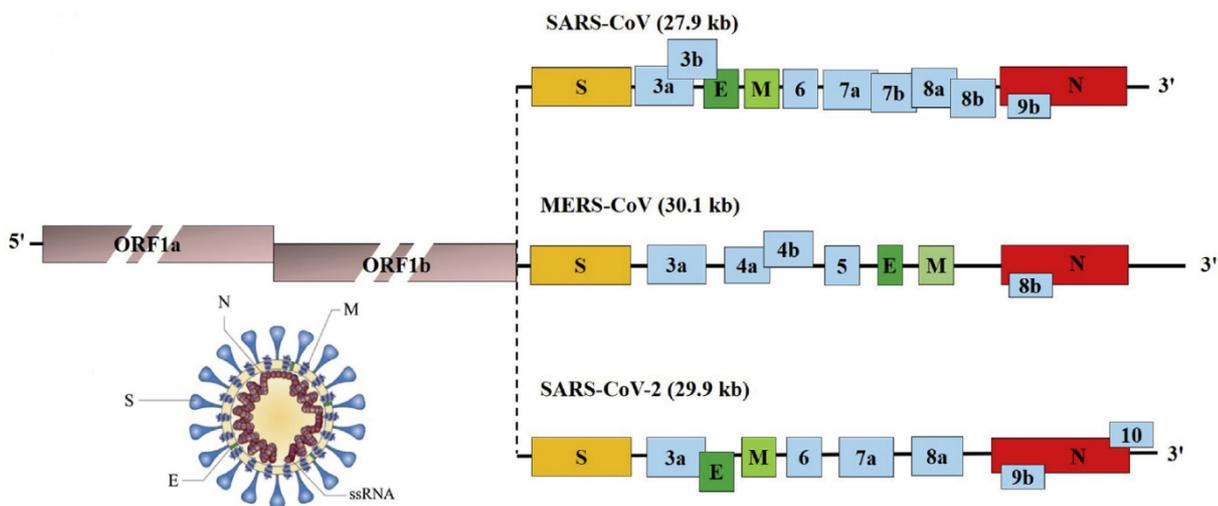
Prof. Henrique Leonardo Azevedo

1.Introdução

O primeiro registro de coronavírus infectando a espécie humana foi feito por Tyrrel e Bynoe em 1965, onde os pesquisadores isolaram o HCoV-B814 de uma criança com quadro de resfriado. Entre setembro e Dezembro de 2019, um grupo de pacientes procurou ajuda hospitalar na Cidade de Wuhan, Província de Hubei na China, apresentando sintomas de uma pneumonia causada por um agente desconhecido até então. Posteriormente, foi descoberto que se tratava de um novo β -coronavírus, denominado inicialmente de 2019- nCoV pela organização mundial de saúde (WHO), que em 11 de fevereiro de 2020, oficializou a doença como COVID-19, e o agente etiológico de SARS-CoV-2. Nesse momento, a China apresentava 79.968 casos da doença, com 2873 mortes, resultando numa taxa de mortalidade de 3,5%. Além do SARS-CoV-2, vários vírus podem causar pneumonia (adenovirus, coronavirus 229E/NL63/OC43, bocavirus humano, metapneumovirus humano, parainfluenza virus 1/2/3, rinovirus e respiratory syncytial vírus sincicial respiratório A/B), mas nos últimos 20 anos, apenas 3 causaram muitas mortes na espécie humana, o influenzavirus A H1N1, o SARS e o MERS, sendo os dois últimos as subfamília *Orthocoronavirinae*, da qual o SARS-CoV-2 também faz parte. O influenzavirus A H1N1 causou a pandemia de 2009, com aproximadamente 1 bilhão de pessoas infectadas no mundo e aproximadamente 250 mil mortes, (taxa de mortalidade de 25%) no lastro temporal de janeiro de 2009 a agosto de 2010. Em 2002, um coronavírus muito agressivo apareceu também na China, causando a famosa SARS (Síndrome respiratória Aguda Grave), apresentando uma taxa de mortalidade próxima de 10% até o ano de 2004, quando perdeu força. Neste mesmo ano, Van der Hoek, na Holanda, isolou um novo coronavírus (HCoV NL63) em uma criança de 7 meses acometida por bronquite, febre e conjuntivite. Em 2005, Woo e colaboradores isolou na China, o HCoV HKU1, a partir de 2 pacientes com pneumonia. 10 anos depois, foi isolado de um paciente de 60 anos com pneumonia grave e falência renal, o MERS-CoV, agente etiológico da Síndrome Respiratória do oriente Médio (MERS). O MERS-CoV surgiu na Arábia Saudita em 2012, com uma taxa de mortalidade avassaladora de 35%. Tanto o coronavirus SARS como o MERS, não tiveram sustentabilidade biológica em relação à espécie humana em virtude do seu contágio ser diminuído. A reduzida interação molecular entre os envelopes esses vírus (SARS-CoV e MERS-CoV) e a nossa mucosa respiratória, foi uma das principais causas dos contágios não crescerem em ritmo acelerado. Um dos nossos grandes problemas com o novo coronavirus (SARS-CoV-2) é a sua altíssima especificidade modelo chave-fechadura com receptores celulares da nossa mucosa respiratória, ocasionando em um preocupante e exponencial poder de contágio por endocitose celular (alguns trabalhos sugerem fusão), principalmente via receptor celular ACE-2 (Enzima Conversora de Angiotensina-2).

sinalizar quimicamente que existe algo estranho na célula. A maioria dos outros ORFs estão no último terço do genoma viral, e codificam 4 proteínas estruturais virais:

- Proteína S (Spike): Promove o ataque às células hospedeiras através da ligação chave-fechadura com o receptor celular da Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ACE-2).
- Proteína E (Envelope): Função desconhecida (Resposta Imune?)
- Proteína N (Nucleocapsidic): Função desconhecida (Resposta imune?)
- Proteína M (Membrane): Ação de transporte de nutrientes e formação do envelope viral



Li et al, March 2020 – Genomas comparativos entre os três principais coronavírus de importância médica.

3. Patogênese da COVID-19

3.1 Mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas

Após o vírus se ligar a um receptor específico (ACE-2), ele entra nas células da mucosa respiratória, não se sabendo ainda se esse processo ocasionará numa fusão (provavelmente) ou uma endocitose. No caso do SARS-CoV (parâmetro para estudos moleculares de SARS-CoV-2) A ligação do vírus com o receptor induz mudança conformacional da proteína S que ativa o processo de fusão à membrana plasmática das células da mucosa respiratória humana. Evidências indicam que diferentes coronavírus entram na célula por mecanismos distintos, seja por endocitose pH-ácido dependente ou por fusão pH-independente. Para a maioria dos β -coronavírus, a fusão ocorre em pH ligeiramente alcalino. Porém, estudos utilizando agentes com afinidade aos lisossomos, mostraram que o SARS-CoV necessita de pH ácido para a penetração, mas não foi evidenciada a necessidade de pH ácido para a fusão de células mediada pela glicoproteína S. Após o processo de penetração celular, formação da vesícula bicamada, e replicação do material genético, novos envelopes glicoproteicos são formados e fundidos ao retículo endoplasmático rugoso da célula

e/ou complexo golgiense, para a formação de uma vesícula. Evidências mostram que o vírus SARS-CoV-2 necessita de uma proteína da família das papaínas, presente nos lisossomos, conhecidas como catepsina L, para conclusão do processo de fusão das vesículas com a membrana plasmática das células humanas. O mesmo mecanismo ocorre com o SARS-CoV. Pacientes com comorbidades sofrem complicações associadas à patogênese. Pacientes diabéticos possuem um nível de inflamação muito alto nos órgãos, antecipando um processo grave vinculado à doença, conhecido como tempestade de citocinas, que causa um dos processos mais graves da Covid-19, a ARDS (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo). Indivíduos cardiopatas entram em Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) muito rapidamente, culminando em parada cardiorrespiratória em virtude da sobrecarga cardíaca, exercida pelos pulmões em sofrimento. Pacientes com DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) precisam de unidade de terapia intensiva pela necessidade da ventilação mecânica devido a insuficiência respiratória naturalmente provocada pela DPOC.

3.2 Resposta imune contra o SARS-CoV-2

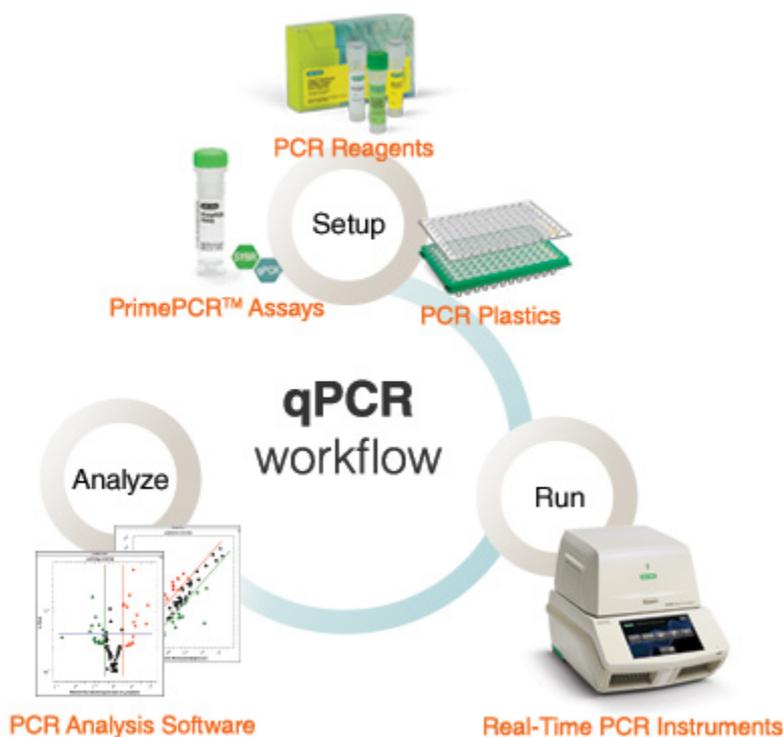
A resposta imunológica básica contra o SARS-CoV-2 envolve tanto a imunidade inata (via células dendríticas ou de langerhans) quanto a imunidade adquirida (via linfócitos B, T e células NK-Natural Killer). As células dendríticas são chamadas de APCs (células apresentadoras de antígenos) e são responsáveis pela detecção de patógenos ou pedaços de patógenos, processamento via fagocitose e ativação das células T nos órgãos linfoides secundários, os linfonodos. Não se sabe ao certo como ocorre a ativação das duas vias imunes diante do SARS-CoV-2, mas no caso do SARS-CoV, as imunidades são acionadas via MHC de classe I (principalmente) e MHC de classe II. Esse processo é muito complexo, mas a explicação superficial é a seguinte: As células imunes possuem proteínas especiais na membrana plasmática que servem para reconhecer o próprio (células do corpo humano) e o não-próprio (células, estruturas e moléculas não humanas). Esse reconhecimento é feito via MHC, que quer dizer Complexo Maior de Histocompatibilidade – MHC, conhecido também como HLA (antígeno leucocitário humano). O nosso sistema imune reconhece os MHCs do nosso corpo, e não destrói as células. Quando ocorre uma doença autoimune como o Lupus Eritematoso Sistêmico, o sistema imune não reconhece os MHCs de algumas células, destruindo-as. As APCs são células que vasculham o corpo tudo a procura de alguma molécula estranha. Quando elas encontram, elas fagocitam (engolem), processam e mostram para os linfócitos que existe algo errado. Se o MHC for o de Classe I, despertará a ação de um linfócito T conhecido como CD8+, que imediatamente destruirá a APC junto com o que ela estiver dentro (geralmente vírus), se for um de Classe II, o linfócito acionado será o TCD4+, conhecido como helper (ajudadora, socorredora) que orquestrará uma ação imunológica altamente amplificada, produzindo substâncias inflamatórias (principalmente interleucinas - ILs) e atraindo para o local da infecção, bilhões de células do sistema imune. O grande problema da Covid-19 é a tempestade de citocinas, ou seja, uma produção super exagerada de citocinas (IFN- α , IFN- γ , IL-1B, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF- β), provocando a síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) e falência múltipla dos órgãos. O SARS-CoV-2 juntamente com SARS-CoV e MERS-CoV têm muitas formas de driblar o nosso sistema imune, principalmente pela camuflagem da sua dupla vesícula formada, impedindo que o nosso sistema imune detecte o processo de replicação e maturação viral pela não formação de apresentação de antígeno via MHC-II, pois toda produção e montagem viral acontecem dentro das vesículas de camuflagem.

4. Diagnóstico da COVID-19

O diagnóstico da COVID-19 depende muito da história epidemiológica do local, manifestações clínicas e, principalmente a teste para detecção do RNA viral via RT-PCR (Reação da Polimerase em Cadeia em Tempo Real).

4.1 RT-PCR para SARS-CoV-2

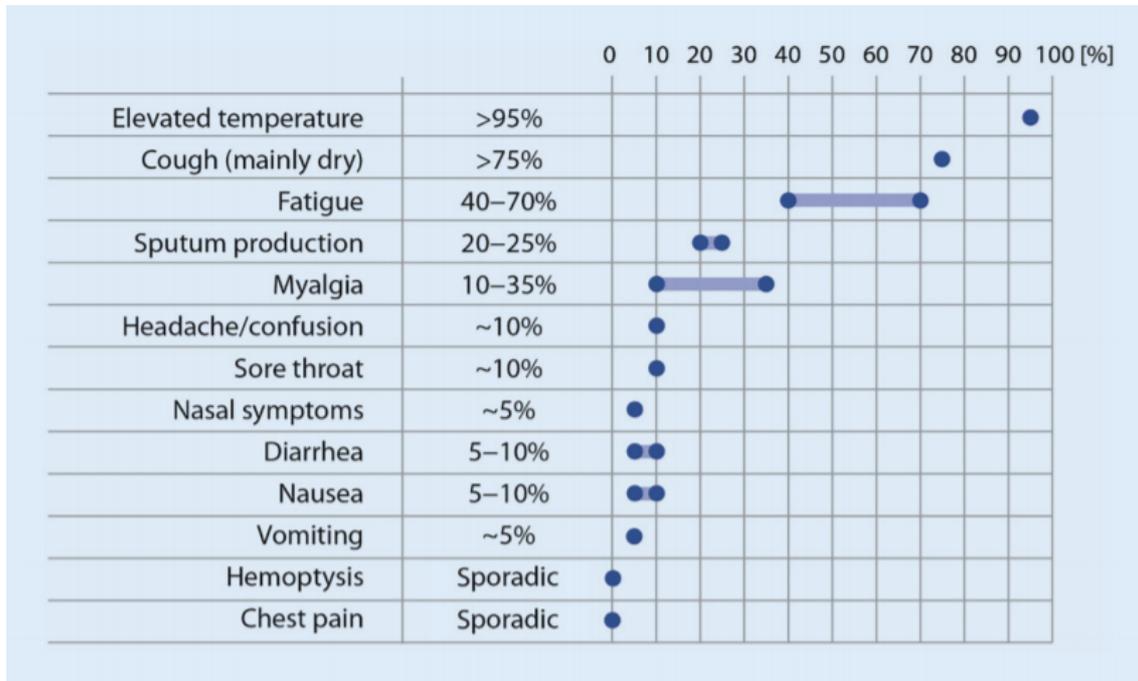
A RT-PCR é uma técnica de biotecnologia, na qual se faz uma coleta da fonte infecciosa, no caso da COVID-19, saliva ou secreção da garganta, com o objetivo de encontrar o material genético do vírus ou o próprio vírus. A amostra é misturada a um mix de componentes bioquímicos e genéticos, dentro de um microtubo de ensaio, e colocado em uma máquina chamada de termociclador. O equipamento terá o objetivo de clonar o material genético viral, caso esteja presente na secreção, e transformar em centenas de milhares de cópia do RNA viral. Ao término da operação (aproximadamente 2 horas), O tubo com a amostra é removido, e é adicionada uma solução de brometo de etídio (agente quelante de material genético), que se agarra no material genético e emite uma luminescência especial quando em contato com luz UV, positivando o exame.



4.2 Sintomas clínicos

Na maioria dos trabalhos publicados, a febre é o sintoma mais presente em 92,8% (mas alguns pacientes não apresentaram febre), seguido de tosse (geralmente seca) em 69,8% dos pacientes, dispneia (34,5%), mialgia (27,7%) e diarreia(6,1%). O sintoma clínico mais importante é a dispneia (aumento acelerado da frequência respiratória) sendo o principal indicador de socorro médico. Alguns pacientes ainda

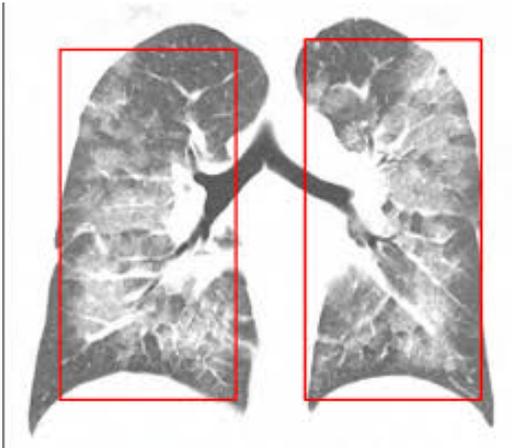
podem apresentar: rinite, dor torácica e faringite. Pacientes que geralmente evoluem para quadros mais graves são pacientes idosos e os pacientes que apresentam doenças de base (comorbidades) como: diabetes, cardiopatias, enfisema pulmonar e imunossupressão).



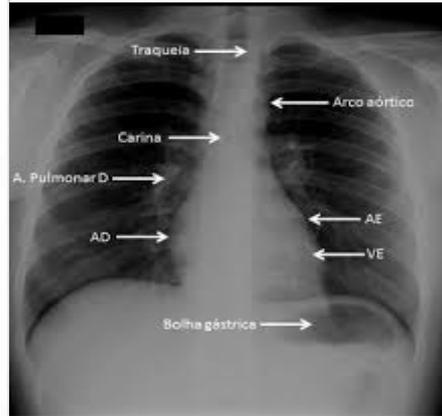
Ruddel *et al*, March 2020.

4.3 Imagem Radiológica

Nos quadros mais graves, a imagem radiológica (adquirida por tomografia computadorizada) que mais se relaciona com os quadros de pneumonia na COVID-19 é conhecida como opacidade difusa em vidro fosco. Explicando rapidamente. Em uma tomografia normal, o Raio X quando passa pelos pulmões, mostra uma imagem escura em virtude do tecido pulmonar ser muito esponjoso e cheio de ar. O ar apresenta interação muito baixa com o raio x, mas quando encontra secreções ou lesões, a densidade e interação raio x / lesões/secreções, faz os pulmões demonstrarem manchas esbranquiçadas. Quando maior a lesão, mais branca a imagem. No caso da imagem em vidro fosco, observação o processo inflamatório no local da imagem, indicando presença de líquido inflamatório, mas que ainda se consegue observar o tecido pulmonar por trás da imagem. No caso de uma lesão maior (área consolidada), as consolidações não permitem observar nada atrás da imagem.



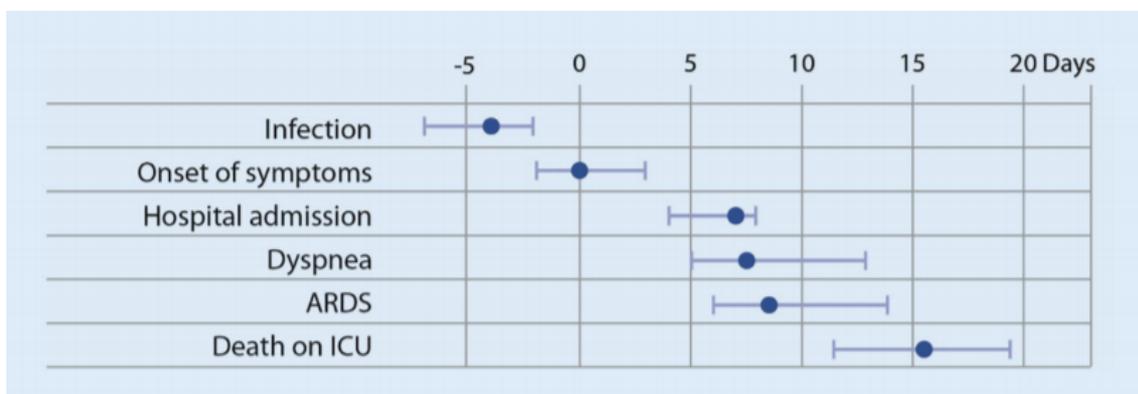
Padrão em vidro fosco



Padrão normal

5. Epidemiologia atual da COVID-19

Na última atualização da Covid-19 no mundo (28/03/2020) se tem um total de 640.589 de casos, com um total de morte de 30.249 e 137.270 recuperados. O país com maior número de caso é os Estados Unidos, com um total de 115.547 positivados, seguido da Itália (92.472) e da China (81.999). Na China não existe mais transmissão comunitária (transmissão dentro do local e sem saber qual a fonte de contaminação) e a doença já atingiu o pico da epidemia e agora, encontra-se na curva descendente do gráfico epidêmico. O Brasil possui 3.477 casos da doença, com um total de morte de 93. A taxa de mortalidade tem se mantido dentro do padrão de 3,5% a 4,1% até mesmo na Itália, pois o número real de contaminados pode ser de aproximadamente 920 mil casos segundo o chefe de serviços de saúde da cidade de Bergamo, a mais atingida pela Covid-19. A taxa de letalidade no Brasil encontra-se em 2,6%, sendo a grande pergunta direcionada para quando será o pico da epidemia. Segundo estimativas do Ministério da Saúde, o pico seria por volta do final do mês de abril. Caso a população obedeça a quarentena estabelecida, não apenas pelo Ministério da Saúde, mas de todo o mundo, talvez o nosso Sistema Único de Saúde (SUS) não entre em colapso. Um trabalho alemão demonstrou a importância da transmissão em pessoas contaminadas com o SARS-CoV-2 passam 5 dias, em média, assintomático, passando a desenvolver os sintomas da doença 7 dias após o contágio.



Ruddel *et al*, March 2020.

Desta forma, ressalta-se mais uma vez a importância do cumprimento da determinação da quarentena compulsória/social ou da quarentena médica (quando se há a suspeita ou comprovação que o paciente está com a COVID-19).

6.Tratamento da COVID-19

Infelizmente não existe tratamento para a doença até o momento. O que muita gente está comparando, de forma equivocada é a “baixa” taxa de mortalidade da Covid-19 comparando com a Gripe Suína, a SARS e a MERS. Na época da gripe suína, tínhamos uma medicação antiviral (Tamiflu) com excelentes resultados contra o influenzavirus A H1N1, e a combinação lopinavir/ritonavir com resultados muito bons contra o SARS CoV e o MERS CoV. Nenhum desses antivirais demonstraram resultados satisfatórios contra o SARS-CoV-2.

Até o momento, algumas combinações entre antivirais e antibióticos têm se mostrado satisfatória, a mais positiva foi o Remdesivir/Claritromicina/Azitromicina. O Remdesivir é um antiviral análogo de adenosina que tem se mostrado muito eficiente contra coronavírus em células de rato, mas sabe-se pouco da sua ação no corpo humano, principalmente no que diz respeito aos efeitos colaterais. Está em teste contra o SARS-CoV-2, e alguns trabalhos chineses mostram resultados promissores, mais ainda o número de pacientes é muito pequeno para se inferir conclusões importantes e favoráveis. As duas outras (Claritromicina e Azitromicina) são antibióticos da classe dos macrolídeos. A ação não seria sobre o vírus, mas direcionada a evitar o principal fenômeno que causa a ARDS (Síndrome da Descompensação Respiratória Aguda), a tempestade de citocina. A Cloroquina e a hidroxicloroquina têm sido utilizada juntamente com o interferon- β (substância produzida por várias células do sistema imunológico) em alguns países e os resultados são satisfatórios em alguns países como França e Alemanha. A França divulgou um estudo (Gautret *et al*, March 2020) com 19 pacientes Covid-19 positivos, mostrando uma diminuição significativa da carga viral em todos os pacientes sintomáticos. Os resultados intensificaram quando a hidroxicloroquina foi administrada juntamente com a azitromicina. O presidente dos Estados Unidos (Donald Trump) sinalizou oficialmente com apoio da FDA (Food and Drug Administration), para tratamento da COVID-19, a combinação hidroxicloroquina e azitromicina como tratamento base para pacientes americanos com a COVID-19, até que outra combinação se mostre mais eficiente e definitiva.

7.Profilaxia

As principais profilaxias para a COvid-19 são a higienização das mãos e o isolamento social. Cabe ressaltar a importância da utilização das máscaras quando necessário for entrar em áreas que possuem sistema de ar condicionado central, em virtude do risco aumentado de circulação do SARS-CoV-2. Uma questão a ser debatida é a utilização de luvas fora dos ambientes saúde (hospitais, consultórios, postos de saúde e clínicas). Tem se observado, nesses tempos, muitas farmácias com funcionários utilizando luvas, que permite uma falsa impressão de proteção. É bem mais maléfico do que benéfico, pois caso proteja, só protege o funcionário e aumenta a probabilidade de transmissão do vírus para os clientes, pois as luvas dos funcionários entram em

contato com vários clientes, aumentando a quantidade de carga viral nas luvas. Muito importante também é a hidratação e a alimentação, pilares da manutenção do funcionamento do sistema imunológico. É indicado a ingestão de uma quantidade de água na proporção de 35ml-50ml/Kg de peso corporal para que as atividades enzimáticas se mantenham em condições ideais, principalmente em relação às ligações de hidrogênios que a molécula de água consegue fazer nas ativações enzimáticas mais críticas no sistema imunológico. A alimentação precisa ser observada com muito cuidado. Evitar a utilização de antinutrientes presentes em alimentos industrializados (fast foods; refrigerantes; biscoitos; sorvetes; margarina) e reduzir drasticamente o consumo de alimentos com alta carga glicêmica, pois o aumento repentino da glicemia dificulta a orquestração das ações imunológicas em virtude do potencial aumento inflamatório no corpo humano. Diminuir ou eliminar o consumo de bebidas alcoólicas é preferível nesse momento devido ao poder depressor do álcool sobre o sistema imunológico, e processos de sobrecarga tóxica do seu produto intermediário (acetaldeído) sobre o fígado e os rins, dois órgãos muito acionados em processos infecciosos. Melhorar a flora intestinal através de consumo de alimentos que contenham probióticos (bactérias benéficas à nossa flora normal intestinal), como os *Lactobacillos sp* faz uma diferença substancial no aumento da imunidade. Uma informação pouco conhecida é que o nosso sistema digestório é responsável por, no mínimo, metade das nossas respostas imunológicas, principalmente pela ação imunomoduladora da nossa flora intestinal e da nossa mucosa intestinal. Iogurtes naturais e produtos lácteos fermentados são excelentes fontes de probióticos. Aumentar o consumo de alimentos que possuem substâncias antioxidantes, pela alta concentração de polifenóis (flavonoides, lignanas, estilbenos e ácidos fenólicos) é de fundamental importância, pois esses compostos são munidos de ações anti-inflamatórias, antienvhecimento e imonoestimulantes. Os principais alimentos ricos em polifenóis são: cacau em pó, orégano seco, farinha/óleo de linhaça, castanhas, mirtilo, morango, acerola, espinafre, mel de abelha, cebola e alho. O alho e a cebola possuem ação antiviral e antibacteriana muito potente, e são ótimos alimentos para a recuperação de infecções virais, podendo funcionar contra o SARS-CoV-2, mas vale salientar que não existe nenhum teste clínico que tenha provado a ação antiviral do alho e da cebola contra o vírus que causa a Covid-19. Muito importante para o sistema imunológico é a vitamina D (dihidroxicolecalciferol). Essa vitamina lipossolúvel tem ação primordial na amplificação do sistema imunológico, principalmente através da ativação e potencialização de uma das principais células do sistema imunológico, o macrófago. Apenas 15 minutos de exposição ao sol é suficiente para a pele produzir esse hormônio (a vitamina D tem função hormonal no corpo humano) imunomodulador. Importante ficar atento a quantidade de zinco na alimentação. O zinco é cofator enzimático de vários processos biológicos, principalmente no sistema imunológico. A quantidade indicada de zinco por dia é de aproximadamente 15mg/dia e pode ser encontrado nas ostras, carnes brancas, amendoim e semente de abóbora. Outro alimento extremamente importante para o sistema imune são os ácidos graxos essenciais, principalmente o ω -3. Os ácidos graxos essenciais estão envolvidos nos processos inflamatórios, podendo ser pro-inflamatórios ou anti-inflamatórios. O ω -3 possui ação potente anti-inflamatória. Pode ser encontrado em grande quantidade no óleo de linhaça, no salmão e nas castanhas. E os alimentos mais conhecidos pela população geral como imunoestimulantes, as frutas cítricas (caju, limão, acerola, laranja, goiaba e maracujá), são excelentes aliadas na diminuição de processos tóxicos para o corpo humano. Essas frutas são ricas em ácido ascórbico (vitamina C), que aumenta a imunidade de forma indireta, em virtude do seu potente poder antioxidante.

8. Conclusão

A comunidade científica está trabalhando em todo mundo, dioturnamente, para encontrar condições terapêuticas favoráveis contra a Covid-19. Esperamos nos próximos 60 dias, grandes novidades científicas pautadas em estudos clínicos randomizados, para termos segurança terapêutica contra a doença. Alguns laboratórios têm se dedicado muito para acelerar os processos para a produção de uma vacina, mas acredita-se que esse êxito não chegará antes de 10 meses. Até lá, sigamos cooperando com o Ministério da Saúde, permanecendo um isolamento social, lavando sempre as mãos ou utilizando álcool 70% e evitando circular em hospitais, salvo, se apresentarem os sintomas típicos da Covid-19 (devidamente explorados no tópico de sintomas). Ademais, é muito importante perceber que o grande problema da COVID-19 é o ataque ao sistema de saúde, que entra em colapso sempre que o pico epidêmico é acentuado. Não é prudente ficar comparando a taxa de letalidade da COVID-19 com a peste negra, gripe espanhola, gripe suína e varíola, sem levar em consideração as particularidades culturais globalizadas do mundo de hoje. Percebe-se alguns profissionais comparando os R_0 (cálculo estatístico da capacidade de contágio de cada pessoa contaminada) de algumas doenças infecciosas com a COVID-19, sugerindo que o sarampo, por exemplo, tem um $R_0 = 17$ (1 infectado contamina 17 pessoas, em média), muito superior à COVID-19 ($R_0 = 5$). Vale salientar que o sarampo tem vacina, tratamento e letalidade menor, já a COVID-19 não possui tratamento, vacina e o agente etiológico é muito imprevisível. Desta forma, refletimos, o mundo tem o pior inimigo dos últimos 100 anos (alguns pesquisadores apontam para o pior momento da história da humanidade), pois na época da peste negra, o fenômeno se instalou predominantemente na Europa e não conseguiu se espalhar pelo mundo em virtude de limitações geográficas de contágio. A varíola se espalhou mais um pouco por causa dos imigrantes do pós guerra. No caso da COVID-19, as eficientes empresas aéreas espalharam o vírus no mundo todo em apenas 4 meses com 3 epicentros diferentes da doença (China-primeiro, Itália-recente e Estados Unidos-agora). Estamos literalmente em guerra, e guerras possuem várias batalhas. Vençamos as batalhas, uma por uma, para finalmente sairmos vitoriosos contra a Covid-19, assim como foi com a peste negra, a varíola, a gripe espanhola, a gripe suína e o ebola.