

CORONAVÍRUS (COVID-19): HISTÓRIA, CONHECIMENTO ATUAL E SEQUELAS DE LONGO PRAZO

AUTORES

SENEDESE GRENDENE, Camila

BATISTA GULO, Rafael

SCHUELER MACIEL BETIOL, Ricardo

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

AMARAL PUGLISI, Mario

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

Apesar de ter sido caracterizado na década de 1960, o coronavírus humano ainda necessita de extensos estudos para seu melhor entendimento. Desde então, o início do novo vírus corona do milênio causou uma pandemia. O SARS-CoV e o MERS-CoV foram o primeiro surto de coronavírus que resultou em perdas socioeconômicas e psicológicas no passado. O novo surto de vírus corona (COVID-19) precisa de uma lição de nossa experiência anterior em lidar com a situação devastadora. A população precisa ser informada sobre este novo vírus durante a atual situação de pandemia. Neste artigo, o autor revê a situação pandêmica atual, diagnóstico de COVID-19. Hoje médicos tentam entender quais consequências de médio e longo prazo o vírus pode trazer para aqueles que já entraram em contato com ele. Uma série de estudos divulgados nos últimos meses e a observação clínica dos profissionais que estão na linha de frente indicam as possíveis sequelas que a doença pode deixar, ainda que não seja possível dizer se elas são temporárias ou perenes.

PALAVRA - CHAVE

COVID-19; Coronavírus; Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) Coronavirus; Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) Coronavírus; Sequelas do COVID-19; Complicações pós COVID-19

ABSTRACT

Despite being characterized in the 1960s, the human coronavirus still needs extensive studies for its better understanding. Since then, the beginning of the new millennium corona virus has caused a pandemic. SARS-CoV and MERS-CoV were the first coronavirus outbreak that resulted in socioeconomic and psychological losses in the past. The new corona virus outbreak (COVID-19) needs a lesson from our previous experience in dealing with the devastating situation. The population needs to be informed about this new virus during the current pandemic situation. In this article, the author reviews the current pandemic situation, diagnosed by COVID-19. Today doctors are trying to understand what medium and long-term consequences the virus can bring to those who have already come into contact with it. A series of studies released in recent months and the clinical observation of professionals who are on the front line indicate the possible sequelae that the disease may leave, although it is not possible to say whether they are temporary or perennial.

KEY WORDS: COVID-19; Coronavirus; Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus; Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus; Sequelae of COVID-19; Complications after COVID-19

1. INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRIA

Tyrell e Bynoe isolaram o primeiro coronavírus humano no ano de 1965 do trato respiratório de um paciente com queixa de resfriado comum. O vírus foi denominado B814. Em um estudo semelhante realizado por Hamre e Procknow, os pesquisadores relataram um tipo semelhante de vírus que chamaram de 229E, isolado de amostras obtidas de estudantes de medicina com resfriado. Em outro estudo de McIntosh et al. agentes sensíveis ao éter de várias cepas foram isolados do trato respiratório humano. Por serem cultivados em cultura de órgãos, foram chamados de "OC". Mais ou menos no mesmo período de tempo, Almeida e Tyrrel estudaram culturas de órgãos infectados com B814 explorando microscopia eletrônica e relataram partículas de tamanho 80-150 nm que se assemelham ao vírus da bronquite infecciosa de galinhas. Surpreendentemente, o agente 229E identificado por Hamre e Procknow e o vírus OC relatado por McIntosh et al. foram encontrados para ter morfologia semelhante. No final de 1960, um grupo de virologistas sob a liderança da Tyrell estavam estudando diferentes cepas de vírus humanos e animais que incluíam vírus da hepatite de camundongo, vírus da bronquite infecciosa, vírus da gastroenterite transmissível de suínos, etc. todos eles eram morfológicamente iguais conforme demonstrado por estudo microscópico eletrônico. Assim, um novo gênero de vírus foi encontrado, denominado CORONA, onde o termo corona denotava a aparência de coroa da superfície na estrutura morfológica dos vírus. Esses vírus ocorrem mais nas estações chuvosa, inverno e primavera do que no verão [8]. Entre as diferentes cepas de coronavírus, 229E e OC43 foram as mais extensivamente estudadas. Após a inoculação voluntária e estudo epidemiológico, os coronavírus foram encontrados associados a uma variedade de doenças respiratórias. A doença predominante foi a pneumonia em crianças e adultos jovens. Eles também foram associados a bronquite crônica e asma em adultos e idosos.

1.2 ESTRUTURA GENÔMICA DO CORONAVÍRUS

O coronavírus pertence à ordem Nidovirales, família Coronaviridae e subfamília Coronavirinae. Esta subfamília é dividida em coronavírus alfa, beta, gama e delta com base no agrupamento filogenético. Esses vírus são constituídos por genoma de RNA de fita simples com envelope de tamanho de 26-32 quilobases. O genoma contém uma estrutura de capa de 5' junto com uma estrutura de 3' poli.

Os vírions dos coronavírus são de forma esférica e cerca de 125 nm de diâmetro, conforme confirmado por microscopia crioeletrônica e técnica tomográfica. Eles têm forma de clube como projeções da superfície. Os vírions são quatro proteínas estruturais principais, a saber, o pico, a membrana, o envelope e o nucleocapsídeo, codificados na extremidade 3' do genoma viral. Uma quinta proteína estrutural, a saber, a hemaglutinina esterase, também está presente no subconjunto de β -coronavírus que se ligam aos ácidos siálicos na glicoproteína de superfície e têm atividade de acetil-esterase. Essas atividades aumentam a entrada nas células mediada pela proteína S e a disseminação do vírus pela mucosa.

1.3 CICLO DE VIDA DO CORONAVÍRUS

O ciclo de vida de um coronavírus é subdividido em quatro fases: (i) entrada e ligação (ii) expressão da proteína replicase (iii) replicação e transcrição (iv) montagem e liberação. A interação entre a proteína S e seus receptores marca a ligação inicial do vírion à célula hospedeira. A interação entre a proteína S e o receptor é o principal determinante para um coronavírus infectar o hospedeiro e também governa o tropismo tecidual do vírus. A

peptidase atua como receptor celular para a maioria dos coronavírus. Após a ligação ao receptor, o vírus ganha acesso ao citosol da célula hospedeira. Este processo é auxiliado pela clivagem proteolítica dependente de ácido da proteína S, chamada catepsina ou outra protease semelhante, que é seguida pela fusão das membranas celulares e virais.

A montagem e a tradução ocorrem após a síntese do RNA viral, na qual tanto os RNAs genômicos quanto os subgenômicos são produzidos.

As proteínas de estrutura viral S, E e M são traduzidas e inseridas no retículo endoplasmático (ER) após a replicação e síntese de RNA subgenômico. Essas proteínas são capazes de se mover ao longo da via secretora para o compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi (ERGIC). Lá, os genomas virais são encapsulados pelo botão de proteína N nas membranas do ERGIC que contém as proteínas estruturais virais, formando assim vírions maduros. Esses vírions são transportados para a superfície da célula e são liberados pelo processo de exocitose.

1.4 SURTO PANDÊMICO DE COVID-19

A doença coronavírus de 2019 (COVID-19) apareceu pela primeira vez na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, e foi declarada uma emergência de saúde global pela Organização Mundial da Saúde em 30 de janeiro de 2020. Em 29 de março de 2020, o banco de dados da OMS confirma 574444 casos de corona em todo o mundo, com 26654 mortes relatadas em 201 países. No entanto, esse número está sujeito a alterações a cada segundo. Os países mais afetados são os EUA com mais de 31 milhões de casos confirmados e 567 mil mortes, a Índia com 15 milhões de casos confirmados e 179 mortes e o Brasil com 13.9 milhões de casos confirmados e 373 mil mortes.

Idosos e indivíduos com história de doenças crônicas estão em maior risco e mortalidade. COVID-19 tem um amplo espectro clínico com pacientes apresentando apenas doença leve e subclínica na fase inicial da doença.

1.5 DIAGNÓSTICO

Os sintomas comuns que estão presentes em um COVID-19 paciente incluem febre, tosse seca, fadiga e falta de ar. No entanto, alguns pacientes podem até reclamar de dor de garganta, dor de cabeça, diarreia, coriza / nariz entupido e dores no corpo. De acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), o teste de diagnóstico para COVID-19 inclui o rastreamento da epidemiologia e a supressão da transmissão do vírus. O diagnóstico inicial inclui a coleta da amostra da região nasofaríngea para o teste de SARS-COV-2 com esfregaço é altamente recomendada. No entanto, como alternativa, espécime orofaríngeo, zaragatoa de concha média nasal, espécime de narina anterior também pode ser explorados para o propósito de diagnóstico.

2. AS SEQUELAS DO COVID-19

PHO está ativamente monitorando, revisando e avaliando informações relevantes relacionadas à Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19). Essa revisão bibliográfica têm como objetivo fornecer uma revisão rápida das evidências relacionadas a um aspecto específico ou questão emergente relacionada ao COVID-19.

O desenvolvimento desses documentos inclui uma pesquisa sistemática da literatura publicada, bem como literatura científica cinza (por exemplo, ProMED, CIDRAP, Relatórios de Situação da Johns Hopkins) e relatórios da mídia, onde apropriado. Os resultados relevantes são revisados e os dados extraídos para síntese. Todos os documentos “O que sabemos até agora” são revisados por especialistas no assunto do PHO antes da publicação. Como o surto de COVID-19 continua a evoluir e as evidências científicas se expandem rapidamente, as informações fornecidas nestes documentos são atuais apenas na data de publicação.

3. PRINCIPAIS DADOS

Neste estágio da pandemia de COVID-19, existem poucos estudos revisados por pares examinando a ocorrência ou prevalência de sequelas de longo prazo associadas ao COVID-19.

Há algumas evidências de que a disfunção olfatória (por exemplo, disosmia) e disfunção gustativa (por exemplo, disgeusia) são sequelas de longo prazo relativamente comuns associadas à infecção por COVID-19.

A síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) foi associada à infecção por SARS-CoV-2 em vários estudos. MIS-C pode ter sequelas de longo prazo.

Sequelas cardiovasculares, pulmonares e outras sequelas neurológicas podem ser esperadas com base na fisiopatologia de COVID-19 ou no que se sabe sobre outras doenças infecciosas.

Sequelas adicionais de longo prazo que podem ser antecipadas com base no conhecimento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) incluem ansiedade, anormalidades do sistema cardiovascular, depressão, distúrbios do metabolismo da glicose, hiperlipidemia, desregulação do metabolismo lipídico, pós- transtorno de estresse traumático e capacidade pulmonar reduzida.

À medida que a pandemia de COVID-19 progride, tem havido uma consciência crescente dos impactos de longo prazo da infecção por COVID-19, incluindo sequelas cardíacas, neurológicas, metabólicas e respiratórias de longo prazo (Dasgupta et al.).

Para os fins deste, o que sabemos até agora, consideramos sequelas de longo prazo como sintomas que se desenvolvem após 6 semanas ou persistem além de 6 semanas do início dos sintomas de COVID-19, excluindo sintomas e complicações que surgem durante a fase aguda da infecção. Os dados atuais da Missão Conjunta da Organização Mundial da Saúde na China sobre COVID-19 sugerem que o tempo médio desde o início até a recuperação clínica para casos leves é de aproximadamente 2 semanas e é de 3-6 semanas para pacientes com doença grave ou crítica (Organização Mundial da Saúde).

4. RELATÓRIOS DE SEQUELAS DE LONGA DURAÇÃO POR SISTEMA DE ÓRGÃOS

4.1 SEQUELAS NEUROLÓGICAS DE LONGO PRAZO

Existem poucos estudos até o momento documentando sequelas neurológicas de longo prazo relacionadas ao COVID-19. No entanto, dadas as semelhanças de COVID-19 com outros coronavírus (especificamente SARS-CoV-1 e MERS-Cov), pode-se hipotetizar que sequelas neurológicas podem se desenvolver em pessoas com COVID-19, como distúrbios neurodegenerativos, e que o monitoramento cognitivo deve ser realizado em pacientes recuperados (por exemplo, Abboud et al., De Felice et al., Heneka et al., Serrano-Castro et al., Troyer et al. 2020).

Cothran et al. levantaram a hipótese de que a resposta imune devido a COVID-19 grave pode levar ao declínio cognitivo (devido à síndrome da tempestade de citocinas) e acidente vascular cerebral. No entanto, atualmente não há evidências de declínio cognitivo em pacientes COVID-19 recuperados.⁸

Lennon, em um comentário, observou o potencial para aumento do risco de desenvolver a doença de Alzheimer durante e após a recuperação de COVID-19.

Numerosos estudos investigaram a persistência a longo prazo de déficits sensoriais; especificamente, disfunção olfativa (cheiro) e gustativa (paladar). Esses estudos usam abordagens diferentes para medir os sintomas e a maioria não inclui períodos de acompanhamento que seriam indicativos de sequelas de longo prazo (persistência > 6 semanas desde o início dos sintomas de COVID-19) (Sayin).

Na Coreia do Sul, Lee et al. relataram que a maioria dos pacientes com anosmia e ageusia (n = 488 no total) se recuperou desses sintomas em 3 semanas. O tempo médio para a resolução dos sintomas de anosmia e ageusia em pessoas com COVID-19 foi de 7,0 dias.

Em um estudo com 126 pessoas com COVID-19 e disfunção olfatória na Itália, a resolução da disfunção olfatória no dia 40 desde o início dos sintomas iniciais ocorreu em 83,4% (intervalo de confiança de 95% [IC]: 89,5-76,2) dos pacientes; não está claro a proporção exata de pacientes com sintomas persistentes nas últimas 6 semanas (Paderno et al.). 12 Dezesesseis (12%, n = 135) indivíduos relataram disfunção gustativa contínua no final do período de acompanhamento (tempo médio de recuperação de início foi de 33 ± 15 dias); não está claro a proporção exata de pacientes com sintomas persistentes nas últimas 6 semanas. A idade média dos pacientes era de 45 anos (variação: 18-70).

Kosugi et al. relataram que o tempo médio para recuperar o olfato foi de 15 dias (IQR: 10-21, n = 72).¹³ Em vários casos, a hiposmia ou anosmia não se resolveu totalmente 31 dias após o seu início ou no momento do último acompanhamento; portanto, pode haver casos de hiposmia ou anosmia de longa duração nesta coorte. A mediana da idade dos pacientes era 36 (IQR: 31-34).

Li J et al. relataram que o tempo médio desde o início dos sintomas de COVID-19 até a resolução da disosmia foi de 62 dias (variação: 25-95), em uma coorte de 145 pessoas com COVID-19 na China. A idade média dos pacientes era de 49 anos (intervalo: 13-80).

Na Alemanha, Otte et al. relataram que 50% (25/50) das pessoas com COVID-19 e disfunção olfatória ainda apresentavam disfunção 7 semanas após o início dos sintomas iniciais com base em um teste de olfato psicofisiológico abrangente, apesar do fato de terem relatado recuperação completa de outros sintomas de COVID-19.¹⁵ A idade média dos pacientes era de 43,2 anos (variação: 23-69).

Na Itália, Meini et al. observou que 9,5% (4/42) das pessoas com COVID-19 e ageusia ainda apresentavam disfunção gustativa em uma média de 32 dias após o início dos sintomas; 4,8% (2/42) para anosmia.¹⁶ A idade média dos pacientes com ageusia ou anosmia era de 63 anos. A duração média de anosmia e ageusia foi de 18 e 16 dias, respectivamente.

4.2 SEQUELAS PULMONARES DE LONGO PRAZO

Estudos post-mortem observaram dano alveolar difuso, levando alguns a postular que sequelas pulmonares de longo prazo são possíveis de COVID-19, como fibrose pulmonar intersticial (Carsana et al., Schaller et al. 2020).

Em um estudo de tomografia computadorizada (TC) de 165 pacientes com COVID-19 e informações de acompanhamento, Jin et al. [não revisado por pares] relatado que 13,9% (23/165) mostrou dano alveolar difuso na TC inicial (o tempo médio desde o início dos sintomas até a TC inicial foi de 7 dias (variação: 1-44)).²⁰ Em TCs de acompanhamento realizadas ≥ 30 dias após o início dos sintomas, 22,0% (9/41) dos pacientes ainda apresentavam dano alveolar difuso, com média de idade de $49,5 \pm 15,9$ (variação: 4-89).

4.3 SEQUELAS CARDIOVASCULARES DE LONGO PRAZO

A expressão do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) em miócitos, células endoteliais coronárias e músculo liso arterial aumenta o risco de danos a órgãos em indivíduos com COVID-19, pois o vírus usa esses receptores para entrar nas células (Chen et al., Cormican et al., Guo et al.). A maioria dos estudos enfocou complicações agudas, mas sequelas de longo prazo podem ser possíveis com base no mecanismo acima.

Driggin et al. hipotetizaram que as seguintes sequelas e complicações cardiovasculares podem se desenvolver em indivíduos com COVID-19 e fatores de risco cardiovascular pré-existent: síndrome coronariana aguda, infarto do miocárdio, arritmia, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca, miocardite e tromboembolismo venoso.

Sardari et al. relataram um caso de miocardite em um paciente de 31 anos que desenvolveu três semanas após a recuperação de COVID-19; no entanto, não está claro até que ponto após o início dos sintomas isso ocorreu para classificar como sequelas de curto ou longo prazo.

MIS-C é uma doença recentemente reconhecida que pode estar associada ao SARS-CoV-2. Relatórios sugerem que MIS-C aparece semanas após a potencial infecção ou exposição a COVID-19 (Belot et al., Cheung et al., Pouletty et al.). Os sintomas são variáveis, mas muitas crianças apresentam sintomas semelhantes ao tóxico síndrome de choque ou doença de Kawasaki. A doença de Kawasaki é um diagnóstico clínico caracterizado por febre superior a cinco dias, conjuntivite bilateral não purulenta, linfadenopatia cervical unilateral, erupção cutânea, edema periférico das mãos ou pés, lábios rachados ou secos e uma língua de "morango" (Lin et al.). Um dos efeitos de longo prazo mais significativos da doença de Kawasaki são as complicações cardiovasculares, especificamente os aneurismas da artéria coronária.

Feldstein et al. relatado em pacientes com pacientes com MIS-C de 26 estados nos Estados Unidos (EUA) .30 Quatorze dos 186 pacientes tinham uma história de sintomas associados ao COVID-19; o tempo médio desde o início dos sintomas até o início dos sintomas de MIS-C foi de 25 dias (variação: 6-51). A maioria dos pacientes necessitou de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) (80%, 148/186), 20% necessitaram de ventilação mecânica (37/186), 8% (15/186) tiveram aneurismas de artéria coronária e três crianças morreram. A idade média dos pacientes no estudo foi de 8,3 anos (IQR: 3,3.-12,5).

Em um estudo de pacientes com MIS-C no estado de Nova York, Dufort et al. relataram 99 casos confirmados e suspeitos.³¹ Antes da hospitalização por MIS-C, 24% (24/99) dos pacientes apresentavam sintomas semelhantes ao COVID-19; o tempo médio desde os sintomas do COVID-19 até a hospitalização foi de 21 dias (IQR: 10-31). A maioria dos pacientes necessitou de admissão em uma UTI (80%, 79/99), 10% (10/99) ventilação mecânica necessária, 9% (9/99) tinham aneurismas de artéria coronária e dois pacientes morreram. 42% (42/99) dos pacientes tinham 6-12 anos.

Na França, Toubiana et al. relataram que o tempo médio de sintomas de COVID-19 e sintomas de MIS-C em 21 pacientes foi de 45 dias (variação: 18-79) .32 A idade mediana dos pacientes foi de 7,9 anos (variação: 3,7-16,6).

4.4 SEQÜELAS RENAI E HEPÁTICAS DE LONGO PRAZO

Existem relatórios limitados de avaliação de sequelas renais e hepáticas associadas ao COVID-19. A maioria dos estudos relata dano agudo, que pode levar a sequelas em longo prazo, mas o último requer mais estudos.

Adapa et al. relatar lesão aguda nos rins durante a infecção por COVID-19, o que pode levar a impactos potenciais de longo prazo.

Em contraste, Wang et al. relataram que COVID-19 não resulta em lesão renal aguda com base em um estudo que incluiu 116 pacientes hospitalizados na China com idade média de 54 anos (IQR: 38-69) .

Em uma meta-análise, a prevalência combinada de lesão hepática em 4.191 pessoas com COVID-19 foi de 19,5% (IC 95%: 14,3-26,1) com variações substanciais entre os 19 estudos (Samidoust et al.). 35 Dado o potencial para lesão hepática durante a infecção por COVID-19, é razoável supor que sequelas hepáticas de longo prazo possam ocorrer em pacientes recuperados (as sequelas dependerão do tipo de lesão hepática; no entanto, não são discutidas especificamente no artigo).

4.5 SEQUELAS REPRODUTIVAS DE LONGO PRAZO

Pouco se sabe atualmente sobre as sequelas reprodutivas de longo prazo associadas à infecção por COVID-19; no entanto, há um estudo que sugere que a quantidade e a função do esperma podem ser afetadas.

Uma revisão indica diminuição da concentração e motilidade do esperma por até 90 dias após a infecção por COVID-19 (Segars et al. 2020).

5. RELATÓRIOS SOBRE SEQUELAS DE LONGO PRAZO RELACIONADAS AO TRATAMENTO

Nesta seção, destacamos as sequelas em longo prazo decorrentes de tratamentos específicos para o manejo de pacientes com COVID-19, como o uso de ventilação mecânica. Está bem estabelecido que a admissão à UTI e a ventilação mecânica está associada a fraqueza adquirida na UTI, descondicionalismo, miopatias, neuropatias e delirium; no entanto, muito do suporte para esta observação com referência ao COVID-19 é baseado na literatura para resultados relacionados à UTI (Candan et al., Koftis et al., Stam et al., Vittori et al.). 37-40. As sequelas de longo prazo relacionadas aos cuidados na UTI para pacientes com COVID-19 incluem sintomas persistentes e de início tardio.

Em uma meta-análise da pesquisa COVID-19, Rogers et al. identificou um estudo que observou 65%, (26/40) das pessoas na UTI tinham confusão e 69% (40/58) tinham agitação; e outro estudo que observou 21%, 17/82 pacientes tinham consciência alterada.⁴¹ Na alta, 33% (15/45) das pessoas com COVID-19 (em um estudo) que foram avaliadas tinham uma síndrome disexecutiva que afetava a cognição.

Em um estudo de centro único nos EUA, Malik et al. [não revisado por pares] relataram que 11 pessoas com COVID-19 (idade média foi 60,3 ± 15,7 anos) e síndrome da angústia respiratória aguda foram colocadas em posição prona; todos esses pacientes adquiriram lesão de nervo periférico focal / multifocal.⁴² Os autores sugerem que a lesão de nervo periférico é potencialmente devida à hiperinflamação e hipercoagulabilidade ligada à infecção por COVID-19.

Na Itália, Kiekens et al. relataram inúmeros problemas relacionados aos cuidados de UTI de pacientes com doença aguda COVID-19, incluindo disfagia, marcha prejudicada, equilíbrio prejudicado, fraqueza muscular, miopatia, dor no pescoço / ombro (devido à colocação em posição prona por um período prolongado), neuropatia, problemas psicológicos e redução da mobilidade articular.⁴³ Os autores também relatam a necessidade de fisioterapia respiratória em pacientes recuperados por fibrose pulmonar.

Um relatório recomendou o monitoramento cardíaco contínuo daqueles em recuperação de COVID-19 que receberam hidroxicloroquina ou azitromicina durante a infecção aguda, uma vez que esses medicamentos têm potencial para causar arritmia (por exemplo, Kara et al.).

Dean et al. notaram que haverá um aumento da demanda por fisioterapeutas após o COVID-19, especificamente, terapeutas para prescrever um programa de exercícios estruturado quando o paciente retornar à comunidade.⁴⁵

6. RELATÓRIOS SOBRE SEQUELAS DE LONGO PRAZO DE INFECÇÃO POR SARS-COV-1 E MERS-COV

Para complementar nosso conhecimento existente sobre as sequelas de longo prazo associadas ao COVID-19, apresentamos relatórios sobre as sequelas de longo prazo associadas a infecções semelhantes; ou seja, MERS (causado por MERS-CoV) e SARS (causado por SARS-CoV-1).

Em uma revisão sistemática e meta-análise, Ahmed et al. relataram que as sequelas mais comuns durante o período de 6 meses após a alta hospitalar em pessoas com MERS ou SARS foram capacidade de difusão prejudicada de monóxido de carbono (indicativo de fibrose pulmonar ou doença vascular pulmonar; prevalência 27%, intervalo de confiança de 95% [IC] : 15-45%) e capacidade de exercício reduzida (distância média de caminhada de 6 minutos = 461 m, IC 95%: 450-473 m) .⁴⁶ Além disso, a prevalência de transtorno de estresse pós-traumático após 6 meses após a alta foi 39% (IC 95%:31-47%), seguido por depressão (33%, IC 95%: 20-50%) e ansiedade (30%, IC 95%: 10-61%).

Na Coreia do Sul, Park et al. relataram que 42,9% (27/63) dos sobreviventes da MERS relataram síndrome de estresse pós-traumático e 27,0% (17/63) relataram depressão 12 meses após a MERS (não está claro se 12 meses após o início da doença ou desde a recuperação da doença). ⁴⁷ A idade média dos pacientes foi de 49,2 ± 12,6 anos.

Em uma meta-análise, Rogers et al. mostraram que no período pós-doença aguda de pessoas com MERS e SARS, a prevalência pontual de síndrome de estresse pós-traumático foi de 32,2% (121/402 pacientes de 4 estudos (IC 95%: 23,7-42,0); seguida por depressão , 14,9% (77/517 pacientes de 5 estudos), (IC 95%: 12,1-18,2); e transtornos de ansiedade, 14,8% (42/284 pacientes de 3 estudos, IC de 95%: 11,1-19,4) .

Wu et al. examinaram 25 pessoas com SARS 12 anos após a recuperação e observaram que 68% tinham hiperlipidemia e 44% tinham anormalidades do sistema cardiovascular.⁴⁸ Além disso, 60% tinham distúrbios do metabolismo da glicose.

Li AM et al. demonstraram que crianças com SARS mostraram sequelas de longo prazo em 6 meses após a recuperação.⁴⁹ Trinta e quatro por cento (16/47) dos pacientes apresentavam imagens de TC anormais persistentes (ou seja, opacidades em vidro fosco, aprisionamento de ar). Em 38 pacientes submetidos a testes de função pulmonar, quatro apresentaram testes de função pulmonar anormais (ou seja, déficit obstrutivo / restritivo leve). Além disso, o comprometimento do exercício foi associado a achados anormais na TC. A idade média de todos os pacientes foi de 13,6 anos (IQR: 9,9-16,0).

7. CONCLUSÃO

Os avanços na virologia deram um salto gigante nos últimos anos. O novo coronavírus é significativamente semelhante aos vírus SARS e MERS. Mas ainda não sabemos muito sobre a possível estratégia de tratamento para este novo vírus. Eles estão causando uma variedade de doenças em humanos. Pesquisas futuras são necessárias para investigar a replicação e a patogênese. O surto de COVID-19 é um retrocesso em nossa preparação para enfrentar essa situação de pandemia. Cerca de 3.01 milhões de pessoas morreram da doença no mundo. Não existe medicamento aprovado para a doença. Uma série de pesquisas e ensaios clínicos estão sendo realizados para trazer um possível tratamento para a doença. Mas até agora a prevenção é a melhor maneira de lidar com essa situação de pandemia.

8.REFERÊNCIAS

- Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivo de vírus de uma alta proporção de pacientes com resfriados. *Lancet* 1966; 1: 76–77.
- Hamre D, Procknow JJ. Um novo vírus isolado do trato respiratório humano. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 121: 190–193.
- McIntosh K., Dees JH, Becker WB, et al. Recuperação em culturas de órgãos traqueais de novos vírus de pacientes com doenças respiratórias. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967; 57: 933–940.
- Almeida JD, Tyrrell DA. A morfologia de três vírus respiratórios humanos anteriormente não caracterizados que crescem em cultura de órgãos. *J Gen Virol* 1967; 1: 175–178.
- McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. Crescimento no cérebro de camundongo lactente de vírus “semelhantes ao IBV” de pacientes com doença do trato respiratório superior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967; 58: 2268–2273.
- Witte KH, Tajima M, Easterday BC. Características morfológicas e tipo de ácido nucleico do vírus da gastroenterite transmissível de suínos. *Arch Gesamte Virusforsch* 1968; 23: 53–70.
- Tyrrell DA, Almeida JD, Cunningham CH, et al. Coronaviridae. *Intervirology* 1975; 5: 76–82.
- McIntosh K, Kapikian AZ, Turner HC, et al. Estudos soroepidemiológicos de infecção por coronavírus em adultos e crianças. *Am J Epidemiol* 1970; 91: 585–592.
- Bradburne AF. Relações antigênicas entre coronavírus. *Archiv Gesamte Virusforsch* 1970; 31: 352–364.
- McIntosh K, Kapikian AZ, Hardison KA, et al. Relações antigênicas entre os coronavírus do homem e entre os coronavírus humanos e animais. *J Immunol* 1969; 102: 1109–1118.
- Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DA. Efeitos de um “novo” vírus respiratório humano em voluntários. *Br Med J* 1967; 3: 767–769.
- Bradburne AF, Somerset BA. O anticorpo coronativo cansa em soros de adultos saudáveis e voluntários infectados experimentalmente. *J Hyg (Lond)* 1972; 70: 235–244.
- McIntosh K., Chao RK, Krause HE, Wasil R, Mocega HE. Infecção por coronavírus na doença aguda do trato respiratório inferior em lactentes. *J Infect Dis* 1974; 130: 502–507.

Wenzel RP, Hendley JO, Davies JA, et al. Infecções por coronavírus em recrutas militares. Estudo de três anos com cepas de coronavírus OC43 e 229E. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 621–624.

McIntosh K., Ellis EF, Hoffman LS, et al. Associação de infecção respiratória viral e bacteriana com exacerbações de sibilância em crianças asmáticas. *Chest* 1973; 63 (suplemento): 43S.

Falsey AR, Walsh EE, Hayden FG, et al. Internações por infecção por rinovírus e coronavírus em idosos. *J Infect Dis* 2002; 185: 1338–1341.

Haring J, Pearlman S. Mouse hepatitis virus. *Curr Opin Microbiol* 2001; 4: 462–466.

Lai MM, Holmes KV. Coronaviridae: os vírus e sua replicação. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Virologia de campos*. Filadélfia, PA: Lippincott-Raven 2001.

Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identificação de um novo coronavírus em pacientes com síndrome respiratória aguda grave. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967–1976.

Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. Um novo coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave. *N Engl J Med* 2003; 348: 1953–1966.

Peiris JS, Lai St, Poon LL, et al. Coronavírus como possível causa de síndrome respiratória aguda grave. *Lancet* 2003; 361: 1319–1325.

Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. Isolamento e caracterização de vírus relacionados ao coronavírus SARS de animais no sul da China. *Science* 2003; 302: 276–278.

Centros para Controle e Prevenção de Doenças. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/index.html>

Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: uma visão geral de sua replicação e patogênese. *Methods Mol Biol* 2015; 1282: 1–23.

Zhao L, Jha BK, Wu A, et al. O antagonismo da via OAS-RNase L induzida por interferon pela proteína ns2 do coronavírus murino é necessário para a replicação do vírus e patologia hepática. *Micróbio hospedeiro celular* 2012; 11: 607–616.

Barcena M, Oostergetel GT, Bartelink W, et al. Tomografia crioelétrica do vírus da hepatite de camundongo: insights sobre a estrutura do coronavirus., *Anais da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América* 2009; 106: 582–587.

Neuman BW, Adair BD, Yoshioka C, et al. Arquitetura supramolecular do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave revelada por cromicroscopia eletrônica. *J Virology* 2006; 80: 7918–7928.

Klauegger A, Strobl B, Regl G, et al. Identificação de uma hemaglutinina-esterase de coronavírus com especificidade de substrato diferente daquela do vírus influenza C e coronavírus bovino. *J Virology* 1999; 73: 3737–3743.

Cornelissen LA, Wierda CM, van der Meer FJ, et al. Hemaglutinina-esterase, uma nova proteína estrutural do torovírus. *J Virology* 1997; 71: 5277–5286.

Kubo H, Yamada YK, Taguchi F. Localization of neutralizing epitopes and the receptor-binding site in the amino-terminal 330 aminoácidos of the murine coronavirus spike protein. *J Virol* 1994; 68: 5403–5410.

Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. Padrões de eliminação viral de coronavírus em pacientes com provável síndrome respiratória aguda grave. *Lancet* 2004; 363: 1699–1700.

Elouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Ativação da proteína spike do coronavírus SARS por meio de clivagem proteolítica sequencial em dois locais distintos. *Anais da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América* 2009; 106: 5871– 5876.

Araki K, Gangappa S, Dillehay DL, Rouse BT, et al. Células T específicas de vírus patogênicas causam doença durante o tratamento com o inibidor da calcineurina FK506: implicações para o transplante. *J Exp Med* 2010; 207: 2355–2367.

Keck JG, Makino S, Soe LH, et al. Recombinação de RNA de coronavírus. *Adv Exp Med Bio* 1987; 218: 99–107.

Lai MM, Baric RS, Makino S, et al. Recombinação entre genomas de RNA não segmentados de coronavírus murinos. *J Virology* 1985; 56: 449–456.

Krijnse-Locker J, Ericsson M, Rottier PJM, et al. Caracterização do compartimento de brotamento do vírus da hepatite de camundongo: evidências de que o transporte do RER para o complexo de golgi requer apenas uma etapa de transporte vesicular. *J Cell Biol* 1994; 124: 55– 70.

Tooze J, Tooze S, Warren G. Replication of coronavirus MHV-A59 in sac- células: determinação do primeiro local de brotamento de progeny virions. *European J Cell Bio* 1984; 33: 281–293.

Haan CA, Rottier PJ. Interações moleculares na formação de coronavírus. *Adv Virus Res* 2005; 64: 165–230.

Van der Hoek L., Sure K., Ihorst G, et al. O crupe está associado ao novo coronavírus NL63. *PLoS Med* 2005; 2: e240.

Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, et al. A síndrome respiratória aguda grave. *N Engl J Med* 2003; 349: 2431–2441.

Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolamento de um novo coronavírus de um homem com pneumonia na Arábia Saudita. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1814–1820.

Dasgupta A, Kalhan A, Kalra S. complicações de longo prazo e reabilitação de pacientes COVID-19. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2020; 70 (Suplemento 3) (5): S131-S5. Disponível em: <https://doi.org/10.5455/JPMA>.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Relatório da Missão Conjunta OMS-China sobre Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19): 16-24 de fevereiro de 2020 [Internet]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 [citado em 06 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 e infecção por SARS-Cov-2: fisiopatologia e efeitos clínicos no sistema nervoso. *World Neurosurg*. 2020; 140: 49-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.193>

De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz DP, Ferreira ST. Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e o sistema nervoso central. *Trends Neurosci.* 2020; 43 (6): 355-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.004>

Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Consequências imediatas e de longo prazo de infecções por COVID-19 para o desenvolvimento de doença neurológica. *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12 (1): 69. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>

Serrano-Castro PJ, Estivill-Torres G, Cabezedo-Garcia P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, et al. Impacto da infecção por SARS-CoV-2 em doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas: uma pandemia retardada? *Neurologia.* 2020; 35 (4): 245-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002>

Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Estamos enfrentando uma onda cada vez maior de sequelas neuropsiquiátricas de COVID-19? Sintomas neuropsiquiátricos e potenciais mecanismos imunológicos. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 34-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>

Cothran TP, Kellman S, Singh S, Beck JS, Powell KJ, Bolton CJ, et al. Uma tempestade que se forma: as sequelas neuropsicológicas da hiperinflamação devido ao COVID-19. *Brain Behav Immun.* 23 de junho de 2020 [Epub ahead of print]. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbi.2020.06.008>

Lennon JC. Complicações neurológicas e imunológicas de COVID-19: fatores de risco potenciais a longo prazo para a doença de Alzheimer. *J Alzheimers Dis.* 2020; 4 (1): 217-21. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/ADR-200190>

Sayin I, Yazici ZM. A deficiência do paladar e do olfato no SARS-CoV-2 se recupera cedo e espontaneamente: dados experimentais fortemente ligados aos dados clínicos. *ACS Chem Neurosci.* 2020, 15 de junho [Epub ahead of print]. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00296>

Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalência e duração da perda aguda do olfato ou paladar em pacientes com COVID-19. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (18): e174. Disponível em: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>

Paderno A, Mattavelli D, Rampinelli V, Grammatica A, Raffetti E, Tomasoni M, et al. Resultados olfativos e gustativos em COVID-19: uma avaliação prospectiva em indivíduos não hospitalizados.

Otolaryngol Head Neck Surg. 30 de junho de 2020 [Epub ahead of print]. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0194599820939538>

Kosugi EM, Lavinsky J, Romano FR, Fornazieri MA, Luz-Matsumoto GR, Lessa MM, et al. Recuperação incompleta e tardia da disfunção olfatória súbita em COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020, 25 de maio [Epub ahead of print]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.001>

Li J, Long X, Zhu C, Wang H, Wang T, Lin Z, et al. Disfunção olfatória em pacientes com doença coronavírus recuperada 2019 (COVID-19). *Mov Disord.* 2020, 28 de maio [Epub ahead of print]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.28172>

Otte MS, Klusmann JP, Luers JC. Disfunção olfatória persistente em pacientes após recuperação de COVID-19. *J Infect.* 24 de junho de 2020 [Epub ahead of print]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.054>

Meini S, Suardi LR, Busoni M, Roberts AT, Fortini A. Disfunções olfativas e gustativas em 100 pacientes hospitalizados por COVID-19: diferenças de sexo e tempo de recuperação na vida real. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 junho 04 [Epub ahead of print]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06102-8>