

Sandra Vidal Santos Lopes

Alterações no sistema respiratório em pacientes afetados por SARS-CoV-2

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

Sandra Vidal Santos Lopes

Alterações no sistema respiratório em pacientes afetados por SARS-CoV2

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

Alterações no sistema respiratório em pacientes afetados por SARS-CoV2

Atesto a originalidade do trabalho,

(Sandra Vidal Santos Lopes)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob orientação da professora Ana Rita Castro.

Porto, 2022

RESUMO

A atual pandemia provocada pelo novo coronavírus, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) provocou grande ameaça na saúde pública a nível mundial devido à elevada patogenicidade e rápida transmissibilidade humana. O vírus SARS-CoV-2 provoca principalmente uma doença respiratória. Como as sequelas pulmonares são a principal causa de morte da maioria dos doentes afetados, é de extrema importância compreender e decifrar todo o mecanismo de infecciosidade. Desde apenas sintomas gripais, pneumonia ou até casos de doença fibrótica, são vastas as manifestações clínicas apresentadas por estes pacientes. A presente revisão narrativa descreve a fisiopatologia da doença provocada pelo SARS-CoV-2 e tenta compilar as informações, até hoje descritas das manifestações e sequelas pulmonares originadas por este vírus.

PALAVRAS-CHAVE: SARS-CoV-2, COVID-19, Manifestações pulmonares, Tempestade de citocinas, Sequelas pós-COVID-19.

ABSTRACT

The current pandemic caused by the new coronavirus, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) has caused a great threat to public health worldwide due to its high pathogenicity and rapid human transmissibility. The SARS-CoV-2 virus mainly causes a respiratory disease. As pulmonary sequelae are the main cause of death for most affected patients, it is extremely important to understand and decipher the entire mechanism of infectivity. From just flu-like symptoms, pneumonia or even cases of fibrotic disease, the clinical manifestations presented by these patients are vast. The present bibliographic review describes the pathophysiology of the disease caused by SARS-CoV-2 and tries to compile the information, so far described, of the pulmonary manifestations and sequelae caused by this virus.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, *Pulmonary manifestations, Cytokine storm, post-COVID-19 sequels.*

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação necessitou de tempo e dedicação por isso gostaria de agradecer por toda a paciência e persistência de todas as pessoas que auxiliaram neste processo.

Agradeço a toda a equipa de profissionais da Universidade Fernando Pessoa e coordenador do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Gostaria de agradecer à minha coordenadora de dissertação todos os conselhos, apoio e chamadas de atenção, a Professora Doutora Ana Rita Castro.

A todos os meus amigos pela compreensão e incomensurável apoio dado nesta importante etapa do meu percurso profissional.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de gratificar a ajuda fundamental da minha família, principalmente do meu marido, por todo o apoio, paciência e compreensão incondicionais ao longo deste meu percurso de vida.

A todos, um sincero Muito Obrigado...

ÍNDICE GERAL

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DE TABELAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
I. INTRODUÇÃO	1
II. DESENVOLVIMENTO	2
1. SITUAÇÃO DA PANDEMIA SARS-COV-2	2
2. VÍRUS SARS-CoV-2	4
2.1. CARACTERÍSTICAS	4
2.2. MECANISMO DE ENTRADA NO ORGANISMO HUMANO	5
2.3. TROPISMO CELULAR	7
2.4. TRANSMISSIBILIDADE	7
3. FATORES DE RISCO	10
4. DIAGNÓSTICO	11
4.1. TESTES MOLECULARES E SOROLÓGICOS.....	11
4.2. BIOMARCADORES	14
4.3. A IMPORTÂNCIA DA IMAGIOLOGIA NA COVID-19.....	14
5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	18
5.1. MANIFESTAÇÕES PULMONARES.....	18
5.2. ESTÁDIOS DA DOENÇA	22
6. TEMPESTADE DE CITOCINAS.....	25
7. SEQUELAS PÓS-COVID-19	26
7.1. SEQUELAS PULMONARES	28
7.2. ACOMPANHAMENTO DOS DOENTES PÓS-COVID-19.....	28
8. IMPORTÂNCIA DA VACINAÇÃO.....	30
III. CONCLUSÃO.....	33
IV. BIBLIOGRAFIA.....	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Cronograma da pandemia COVID-19 (Hu et al., 2021a).....	2
Figura 2 - Estrutura do Sars-CoV-2 adaptado de (Santos et al., 2020)	5
Figura 3 - Ciclo de vida do coronavírus SARS-CoV-2 na infeção respiratória aguda (Harrison et al., 2020).....	6
Figura 4 - Mecanismo de transmissão primária da infeção pelo SARS-CoV-2 (Tabatabaeizadeh, 2021).....	8
Figura 5 - Descrição do funcionamento do teste rápido de antígeno SARS-CoV-2 (Salvagno et al., 2021).....	11
Figura 6 - Visão geral do teste sorológico de diagnóstico rápido (Ghaffari et al., 2020)	12
Figura 7 - a, b TC de tórax sem contraste mostraram múltiplas opacidades em vidro despolido periféricas, multilobares e subsegmentares, com limites mal definidos (setas brancas), com espessamento da pleura adjacente (setas pretas). A TC também evidenciou consolidação no lobo inferior direito e broncograma aéreo na lesão (seta vermelha) (Xu et al., 2020b).....	16
Figura 8 - Radiografia do tórax, evidenciando opacidades multifocais, bilaterais e de localização periférica (Sadiq et al., 2021).	17
Figura 9 - Possíveis mecanismos que causam a perda do controle de perfusão e incompatibilidade V/Q em pacientes com pneumonia induzida por SARS-CoV-2 (Habashi et al., 2021).....	20
Figura 10 - Estádios do COVID-19 e suas terapêuticas potenciais (Recomendações da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e Grupo Infeção e Sépsis para a abordagem do COVID-19 para oxigenoterapia e suporte ventilatório).	24
Figura 11 - Classificação da síndrome pós-COVID-19, adaptado de Raveendran et al., 2021).....	26
Figura 12 - Mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento de síndrome pós-COVID-19 adaptado de Raveendran et al., 2021.	27

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 : Interpretação de resultados de RT-PCR e sorológicos, adaptado de (Krajewski <i>et al.</i> , 2020)	13
Tabela 2 - Fenótipos clínicos da expressão pulmonar da COVID-19 (Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos, 2020).....	21
Tabela 3 – Vacinas disponíveis contra a COVID-19, adaptado de (Rashedi et al., 2022)	31

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE-2 – Enzima conversora da angiotensina 2

CoVs – Coronavirus

ELISA – do inglês, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

IL – Interleucina

INF – Interferão

MERS-CoV – do inglês, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – proteína C-reativa

RT-PCR – do inglês, *Reverse transcription polymerase chain reaction*

SARS-CoV-2 – do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*,

SDRA – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

+ssRNA – do inglês, *positive-sense single-stranded RNA*

TC – Tomografia computadorizada

Th1 – do inglês, *T Helper 1 cell*

TMPRSS2 – do inglês *Transmembrane protease serine 2*

V/Q – Relação ventilação/perfusão

I. INTRODUÇÃO

O *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), assumiu recentemente enorme interesse na comunidade científica visto tratar-se de um novo vírus, com elevada taxa de transmissibilidade e capacidade de mutação. Esta rápida transmissibilidade levou a OMS a declarar um problema de saúde pública mundial, definindo-a como uma pandemia.

A elevada taxa de mortalidade e a inexistência de tratamento adequado levou a comunidade científica a estudar de forma aprofundada e num curto período de tempo esta patologia. Deste modo, este trabalho tem como objetivo descrever e reunir informação científica de estudos fidedignos que definam e caracterizem este novo coronavírus, assim como, os mecanismos de entrada e disseminação nas células do corpo humano. Abordar este tema deve-se ao facto de sentir necessidade de compilar informação sobre as diversidades de manifestações provocadas pelo SARS-CoV-2 nos diferentes sistemas orgânicos, com principal ênfase no sistema respiratório. Sendo o pulmão o órgão mais afetado, este projeto assumiu uma maior relevância e importância, focando-se nas manifestações pulmonares durante a infeção e no período pós-COVID-19.

Para a realização deste trabalho procedeu-se a uma revisão narrativa, com informação retirada de artigos científicos publicados no Pubmed ou de base de dados das organizações nacionais e internacionais mais prestigiadas, como por exemplo a Direção-Geral da Saúde (DGS) e Organização Mundial da Saúde (OMS). Optou-se por pesquisar em inglês e as palavras-chave foram: “SARS-CoV-2”; “COVID-19” “*pulmonary manifestations*”; “*cytokine storm*” e “*post-COVID sequels*”. O projeto apoia-se em informação atualizada e consulta de registos existentes na literatura recente, com período temporal desde 2019 a 2022 e que apenas estivessem escritos em inglês ou português. Os critérios de inclusão foram artigos que estavam disponíveis em texto integral e artigos escritos em inglês ou português. Após a avaliação do texto integral, foram também incluídos alguns artigos relevantes.

II. DESENVOLVIMENTO

1. SITUAÇÃO DA PANDEMIA SARS-COV-2

Em dezembro de 2019, foram relatados casos de pneumonia de causa desconhecida associados ao *Huanan Seafood Wholesale Market*, em Wuhan na China. Com o aumento exponencial do número de casos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada pela Comissão Municipal de Saúde de Wuhan e a mesma declarou em finais de janeiro, como sendo um estado de emergência de saúde pública internacional (Hu *et al.*, 2021a). A OMS denominou, assim este surto como doença por coronavírus 19 (COVID-19) provocado pelo SARS-CoV-2 (Harrison *et al.*, 2020). A pandemia mundial foi declarada a 11 de março de 2020 devido à rápida propagação e transmissibilidade a nível internacional (Figura 1).

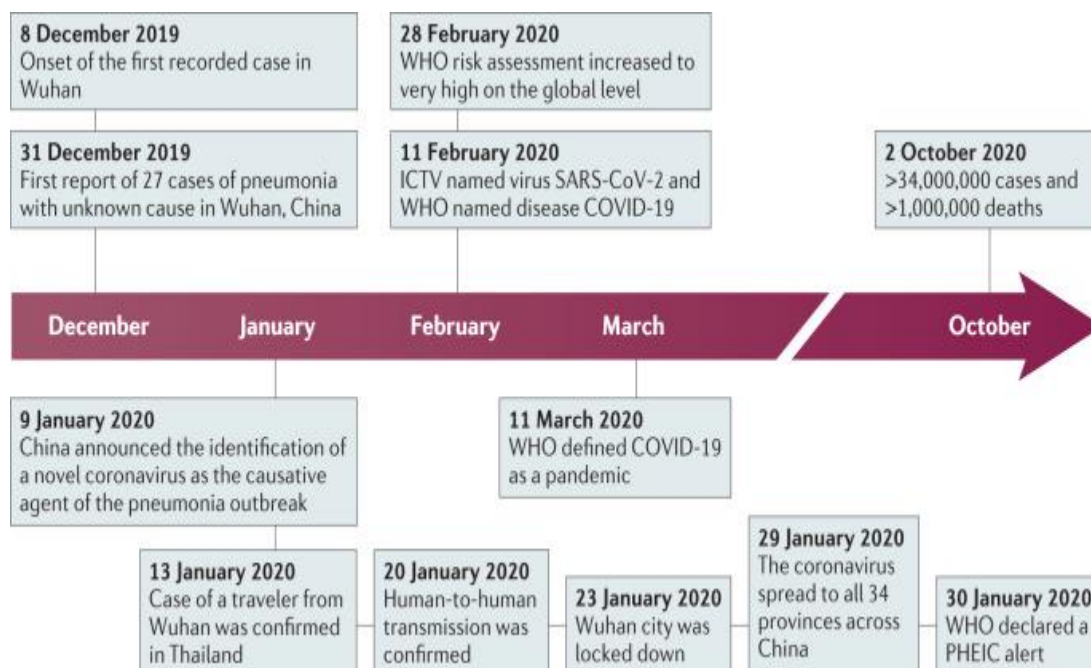


Figura 1 - Cronograma da pandemia COVID-19 (Hu *et al.*, 2021a)

O SARS-CoV-2 pertence à família dos coronavírus, e tal como o *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), foi identificado em humanos e a sua transmissão poderá ter tido origem em animais (Wang *et al.*, 2020b). Apesar do SARS-

CoV-2 apresentar menor taxa de letalidade que outros coronavírus, apresenta uma maior taxa de transmissibilidade (Harrison *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b). A origem natural deste vírus é inconclusiva, uma vez que não foi provada a relação epidemiológica ao mercado de frutos do mar, onde supostamente teria sido a principal fonte de infecção humana (Hu *et al.*, 2021a).

A 31 de julho de 2022, foram declarados a nível mundial 572.239.451 casos confirmados de COVID-19 e 6 390 401 óbitos. Em Portugal foram confirmados 5.335.825 casos de infecção por SARS-CoV-2 e 24.589 óbitos (OMS, 2022).

2. VÍRUS SARS-CoV-2

2.1. CARACTERÍSTICAS

Os coronavírus (CoVs), incluindo o SARS-CoV-2, originam surtos de doenças respiratórias graves, pois invadem o sistema pulmonar em humanos, principalmente, a partir das mucosas nasais (Peiris *et al.*, 2003). São vírus zoonóticos e inicialmente foram identificados em morcegos, mas também foram identificados noutros animais em diferentes regiões (Yesudhas *et al.*, 2021). Em 2003, foi a primeira vez que o vírus SARS-CoV foi identificado em humanos e que deu origem a uma epidemia na China associada ao mercado ao ar livre (Yesudhas *et al.*, 2021). Os coronavírus pertencem à família *Coronaviridae* e são divididos em coronavírus alfa (α -CoV), beta (β -CoV), gama (γ -CoV) e delta (δ -CoV). (Wang *et al.*, 2020b). Os betacoronavírus foram os únicos encontrados em humanos. Estes são divididos em diferentes linhagens (A, B, C e D), o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 são agrupados na linhagem B enquanto o MERS-CoV pertence à linhagem C (Yesudhas *et al.*, 2021).

Estruturalmente, os coronavírus são vírus de RNA de cadeia simples positiva (+ssRNA) (Harrison *et al.*, 2020). O genoma especificamente do SARS-CoV-2, é cerca de 80% semelhante ao SARS-CoV e cerca de 50% ao MERS-CoV (Harrison *et al.*, 2020). Possui 14 quadros de leitura aberta, dois terços dos quais codificam 16 proteínas não estruturais que compõem o complexo replicase. O terço restante codifica nove proteínas acessórias e quatro proteínas estruturais: *spike* (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N), como se pode observar esquematicamente na figura 2 (Bergmann *et al.*, 2020).

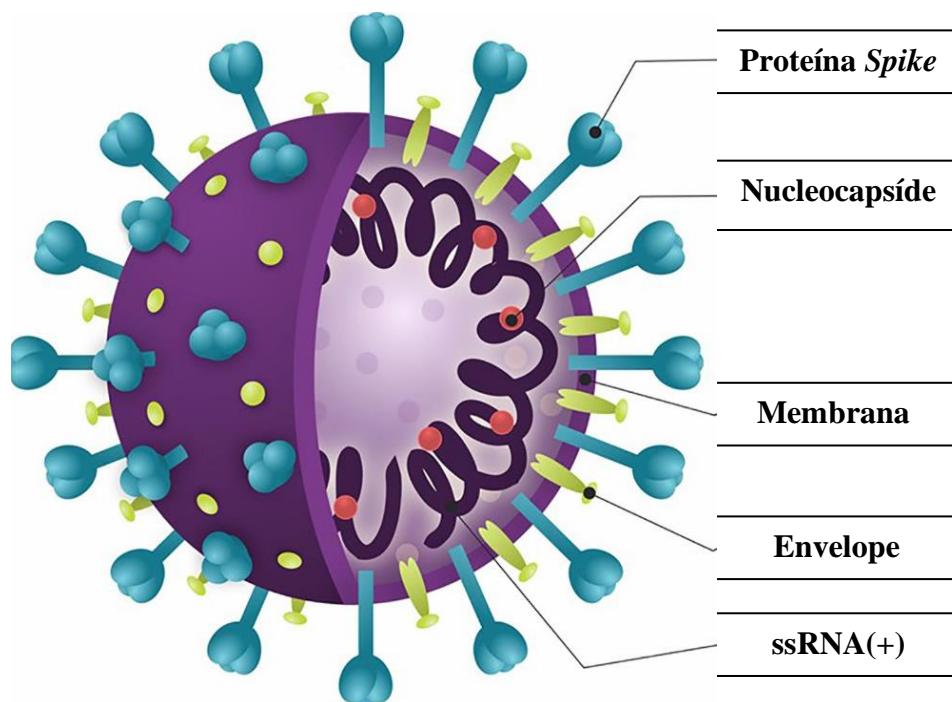


Figura 2 - Estrutura do Sars-CoV-2 adaptada de (Santos et al., 2020)

2.2. MECANISMO DE ENTRADA NO ORGANISMO HUMANO

O mecanismo de entrada do vírus no organismo humano é a principal prioridade dos investigadores de modo a compreender a infecciosidade e rápida transmissão do SARS-CoV-2 que está a causar a pandemia global COVID-19 (Shang *et al.*, 2020a). A porta de entrada do vírus no organismo é, principalmente, pelo trato respiratório superior (mais propriamente, boca e nariz), mas a infeção só inicia quando o vírus atinge o trato respiratório inferior, mais especificamente, as células do epitélio alveolar (Bergmann *et al.*, 2020).

A replicação do vírus inicia-se na etapa de adsorção, quando a região do seu domínio de ligação ao recetor da subunidade S1 da glicoproteína viral S interage com recetores de membrana da célula hospedeira, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (Shang *et al.*, 2020b). Após a adsorção do vírus à célula-alvo, ocorre a clivagem da glicoproteína S de SARS-CoV-2, entre as subunidades S1 e S2, através da ação de proteases celulares, que permitirá a fusão do envelope viral com a membrana celular, etapa crucial para entrada do vírus na célula (Shang *et al.*, 2020a). Existem várias proteases celulares que

podem atuar sobre as proteínas virais. No caso do SARS-CoV-2, este é suscetível à ação proteolítica da Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2), de furinas e de catepsinas lisossomais (Hoffmann *et al.*, 2020). A TMPRSS2 é a principal protease do hospedeiro que ativa a glicoproteína S e medeia a entrada do vírus nas células (Iwata-Yoshikawa *et al.*, 2019). Na ausência desta protease transmembranar, a glicoproteína S do SARS-CoV-2 é clivada pelas proteases intracelulares pela via endocítica (Zhao *et al.*, 2022). Após entrada na célula, o material genético do vírus é libertado para o citoplasma e sendo uma molécula de RNA de polaridade positiva é imediatamente transcrito pelos ribossomas, iniciando-se pelas ORF1a e ORF1b que codificam as poliproteínas pp1a e pp1ab (Rahimi *et al.*, 2021). Estas são posteriormente clivadas em proteínas não estruturais formando o complexo replicase-transcriptase. Este complexo desencadeia a formação de RNA genómico e subgenómico (Harrison *et al.*, 2020). Seguidamente o RNA subgenómico reorganiza-se em vesículas de membrana dupla no retículo endoplasmático rugoso para facilitar a tradução das proteínas estruturais M, E e S, que seguem para o complexo de Golgi, onde, juntamente com o RNA genómico associado à proteína N, formam os viriões que são posteriormente exocitados (Harrison *et al.*, 2020; Rahimi *et al.*, 2021). Este mecanismo está resumidamente esquematizado na figura 3.

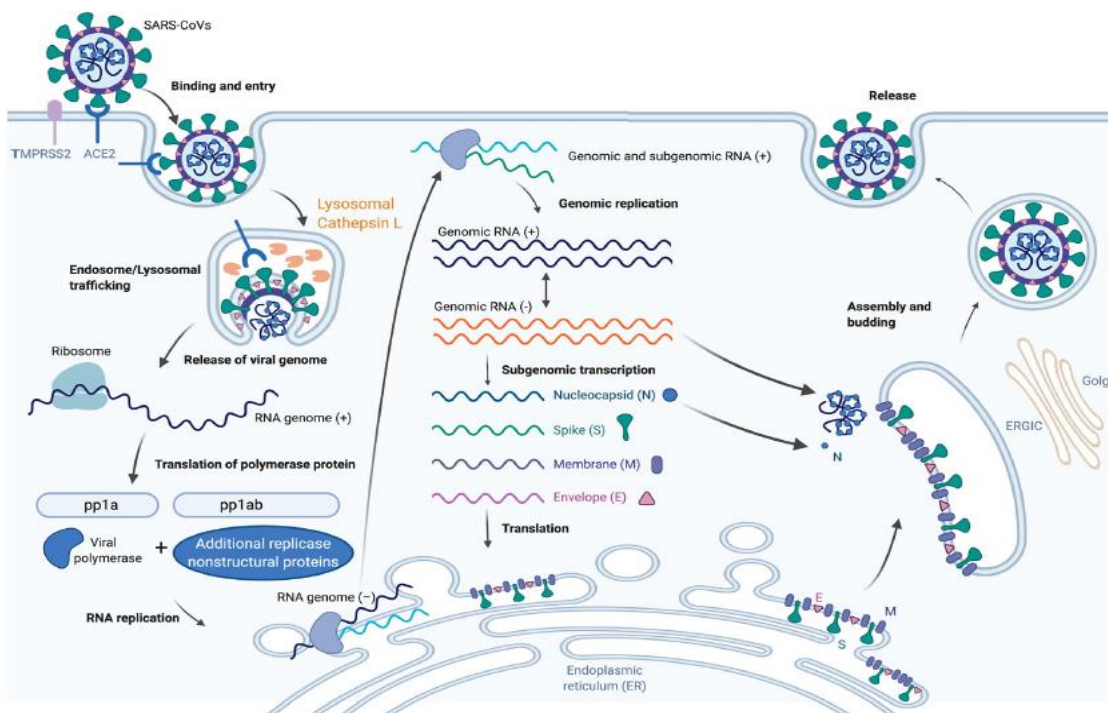


Figura 3 - Ciclo de vida do coronavírus SARS-CoV-2 na infecção respiratória aguda (Harrison *et al.*, 2020)

2.3. TROPISMO CELULAR

O estabelecimento da infecciosidade de um vírus depende da suscetibilidade e transmissibilidade de uma determinada célula hospedeira. Durante o surto de SARS, os pacientes geralmente desenvolvem doenças respiratórias que evoluem para pneumonia grave, consistente com o que é visto no COVID-19, sugerindo que os pulmões são o principal reservatório do SARS-CoV-2 (Peiris *et al.*, 2003). Em geral, os coronavírus ligam-se ao mesmo recetor de entrada, a ACE2 (Wrapp *et al.*, 2020). É importante ressaltar que as principais mutações no domínio de ligação ao recetor da proteína *Spike* SARS-CoV-2 estabelecem fortes associações com angiotensina 2, que se correlacionam com maior afinidade de ligação e maior infecciosidade (Wrapp *et al.*, 2020). A presença de um único local de clivagem de furina na junção S1/S2 da proteína *Spike* de SARS-CoV-2 também é suspeita de aumentar a transmissão em humanos, embora isso ainda exija mais estudos (Shang *et al.*, 2020a).

2.4. TRANSMISSIBILIDADE

A principal via de transmissão primária da infecção pelo SARS-CoV-2 é através de gotículas respiratórias e aerossóis (<5 µm em diâmetro) contendo o vírus (figura 4) (Lee *et al.*, 2020). Quando uma pessoa infetada com SARS-CoV-2 inspira/expira profundamente, espirra ou tosse, o SARS-CoV-2 é excretado, saindo na forma de aerossóis (Tabatabaeizadeh, 2021). O SARS-CoV-2 pode ser transmitido a uma pessoa saudável se ela permanecer diretamente em contato com uma pessoa infetada ou qualquer dos seus pertences (incluindo roupas, calçado) e partilha de objetos, (maçanetas, corrimões, etc.). Apesar das suspeitas de ocorrência de transmissão vertical (mãe para filho), menos de 5% dos neonatos expostos ao SARS-CoV-2 no útero mostraram evidências de infecção (Kyle *et al.*, 2022).

Os recém-nascidos expostos ao SARS-CoV-2 durante a gestação correm maior risco de parto prematuro, sofrimento fetal, restrição de crescimento que leva ao nascimento com baixo peso, desconforto respiratório, temperatura corporal instável, disfunção gastrointestinal e cardiovascular após o nascimento (Peng *et al.*, 2022). No pós-parto, pela amamentação também não é evidente a transmissão, e como tal é aconselhado o

aleitamento materno pela ajuda no desenvolvimento imunológico neonatal (Kyle *et al.*, 2022).

A transmissão pode ser evitada mantendo uma distância de 2 metros entre duas pessoas, pelo uso de máscaras, e o isolamento de pessoas infetadas. Foi sugerido que o período de incubação do SARS-CoV-2 poderia ir de 1 a 12 dias, no entanto, tem-se verificado que o período médio de incubação tem sido 4 a 6 dias (Guan *et al.*, 2020), sendo o pico de infecciosidade entre 3 a 7 dias (Johansson *et al.*, 2021).

A idade média dos infetados varia entre 49 e 56 anos, sendo menos comum nos indivíduos inferiores a 20 anos e as crianças, normalmente apresentam sintomatologia mais ligeira. A gravidade acentua-se com a idade, sendo a idade média dos óbitos 79,5 anos, devido a comorbidades cardiovasculares (hipertensão) e pulmonares (tabagismo, asma) (Wang *et al.*, 2020a). As dificuldades decorrentes da infeção por SARS-CoV-2 dependem de vários fatores, nomeadamente, as propriedades básicas da infeção viral e períodos de infeção incertos. Outro fator prende-se com a maioria dos indivíduos infetados não apresentarem sintomas, mas serem capazes de disseminar a infeção. Além disso, os adiamentos da implementação de medidas de controlo do vírus dificultaram a sua contenção (Yesudhas *et al.*, 2021).

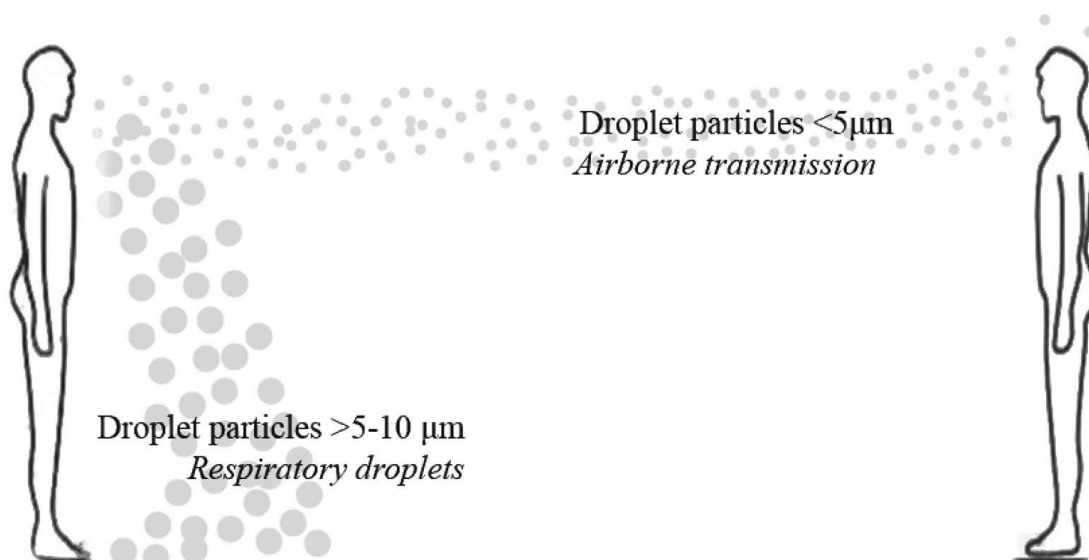


Figura 4 - Mecanismo de transmissão primária da infeção pelo SARS-CoV-2 (Tabatabaeizadeh, 2021)

A propagação assintomática ou pré-sintomática (pessoas que testam positivo ao vírus antes de apresentar sintomas) do SARS-CoV-2, foi comprovada em várias populações e demonstra a capacidade deste vírus se colonizar e se replicar na garganta durante a infecção precoce (Harrison *et al.*, 2020). Sendo a carga viral dos pacientes assintomáticos semelhante aos sintomáticos, demonstra potencial de transmissão e maior probabilidade de originar surtos pandémicos. Assim, é extremamente relevante prevenir e controlar precocemente as infeções nestas populações assintomáticas (Gao *et al.*, 2021b).

3. FATORES DE RISCO

Existem diversos fatores de risco que acentuam a gravidade da doença COVID-19, particularmente as comorbidades pré-existentes à infecção, tal como hipertensão, diabetes, obesidade, doenças pulmonares crónicas, hepáticas, renais, cardíacas, imunodeficiências e neoplasias, que são as que mais potenciam a progressão da doença. Estas comorbidades são acentuadas com outros fatores, nomeadamente, idade avançada, género masculino, gravidez e débeis condições socioeconómicas (Gao *et al.*, 2021a).

Estudos demonstram riscos de infeção mais elevados entre as mulheres do que entre os homens em idade ativa, no entanto, em idades mais avançadas verifica-se o oposto, sendo as taxas de mortalidade em todas as faixas etárias duas vezes mais elevadas para os homens do que para as mulheres (Doerre *et al.*, 2022). A maior incidência de mulheres com COVID-19 em idade ativa pode ser reflexo da sua atividade profissional, pela sua maior ocupação em profissões de cuidados de saúde. Contudo, com o avançar da idade a disparidade de géneros pode estar associado às diferentes hormonas que participam nos processos inflamatórios, a níveis distintos de ACE2 e TMPRSS2 e também ao estilo de vida dos homens, como por exemplo, o maior consumo de tabaco (Gao *et al.*, 2021a).

A gravidade da doença COVID-19 na gravidez deve-se às alterações no sistema imunitário e pulmonar, que tornam as grávidas mais suscetíveis à infeção por SARS-CoV-2 (Nana *et al.*, 2021). O processo de envelhecimento predispõe os indivíduos a certas doenças infecciosas sobretudo pela menor resposta imunitária, e como tal, a idade avançada foi associada a uma maior incidência de pacientes com COVID-19 hospitalizados com necessidade de terapia intensiva, com síndrome respiratório agudo, febre mais alta e maior taxa de mortalidade (Harrison *et al.*, 2020).

Relativamente às comorbidades, a diabetes e obesidade são as mais prevalentes e como tal, de especial atenção. Os indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 apresentam uma maior expressão do recetor ACE-2 nos pulmões e outros tecidos, conduzindo a uma inflamação crónica, ativação das células endoteliais e resistência à insulina. A resposta inflamatória e disfunção da barreira alvéolo-capilar acentuam o decurso e prognóstico da doença (Hayden, 2020). No caso de indivíduos obesos, estes apresentam esteatose hepática, efeito ventilatório restrito pela gordura abdominal, função hepática desregulada e expressão de ACE-2 elevada no tecido adiposo, o que induz a inflamação crónica de baixo grau, resposta imune comprometida e um estado pró-trombótico (Gao *et al.*, 2021a).

4. DIAGNÓSTICO

4.1. TESTES MOLECULARES E SEROLÓGICOS

Do ponto de vista do diagnóstico laboratorial, a *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) é o método mais utilizado como primeira opção clínica, em que deteta o RNA do SARS-CoV-2 a partir de amostras do trato respiratório, recolhidas por zaragatoas nasofaríngeas, de garganta ou saliva (Khalid *et al.*, 2022).

A realização deste teste requer instalações laboratoriais específicas com profissionais especializados e equipamentos de elevado custo, o que pode ser um impedimento para alguns países (Chaimayo *et al.*, 2020).

Como era imperativo um diagnóstico célere de forma a controlar a pandemia, a comunidade científica focou-se em desenvolver testes rápidos de antígeno, fáceis de realizar, sem requerer pessoal e equipamentos de laboratório especializados, que permitem um resultado em 15 a 30 minutos (Figura 5). Esta ferramenta de diagnóstico rápido, veio particularmente colmatar as limitações temporais de 4 horas do RT-PCR, por exemplo, em casos de emergência médica (Khalid *et al.*, 2022).

A realização em massa na comunidade, permite o auto-isolamento imediato dos indivíduos infetados, diminuindo assim a taxa de disseminação do SARS-CoV-2, principalmente em indivíduos assintomáticos (Khalid *et al.*, 2022; Stohr *et al.*, 2022).

Os testes de antígenos, ao contrário dos testes RT-PCR detetam componentes virais (ex.: glicoproteína S, proteína M) ou diretamente o gene do vírus (Green *et al.*, 2020).

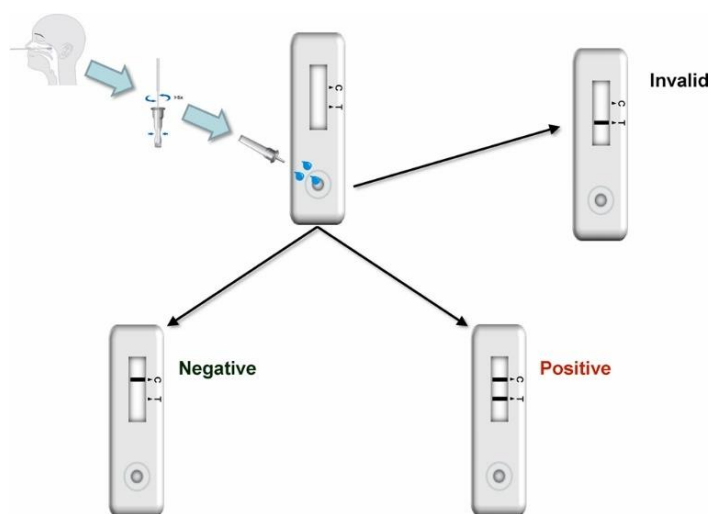


Figura 5 - Descrição do funcionamento do teste rápido de antígeno SARS-CoV-2 (Salvagno *et al.*, 2021)

Vários testes imunológicos, baseados na detecção de antígenos ou anticorpos (IgG e IgM), tornaram-se recentemente disponíveis e aprovados para uso em todo o mundo. Os testes desenvolvidos para detetar os anticorpos SARS-CoV-2 são normalmente baseados em imunoenaios de fluxo lateral existentes nos testes de diagnóstico rápido, ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISAs) ou imunoenaios quimioluminescentes.

Diferentemente dos testes baseados na detecção viral, como o RT-PCR, cuja janela de diagnóstico é curta e relacionada ao período de excreção viral, os testes serológicos têm a vantagem de serem marcadores de infecção mais duradouros, e têm sido utilizados como ferramenta na avaliação da disseminação de infecções em populações (Cota *et al.*, 2020).

Os testes serológicos de diagnóstico rápido podem ser disponibilizados e efetuados por um profissional de saúde ou pelo próprio paciente como autoteste, usando uma gota de sangue para detetar a presença de anticorpo IgG ou IgM com resultado entre 10 e 30 minutos (Figura 6) (Ghaffari *et al.*, 2020).

Os testes serológicos COVID-19 foram desenvolvidos para rastrear contatos de risco anteriores de indivíduos infetados, verificar infecções assintomáticas, avaliar a eficácia da vacina, caracterizar a prevalência e disseminação da doença, e avaliar a imunidade de grupo (Tantuoyir *et al.*, 2021). Sendo o tempo médio de aparecimento de anticorpos IgM no soro do paciente de 3 a 6 dias após o início dos sintomas, e de 10 a 18 dias para os anticorpos IgG, estes testes apresentam baixa sensibilidade e menor utilidade num diagnóstico de infecção viral ativa (Mansourabadi *et al.*, 2021), no entanto, podem ser úteis na confirmação de casos falso-negativos no teste molecular RT-PCR (Sidiq *et al.*, 2020).

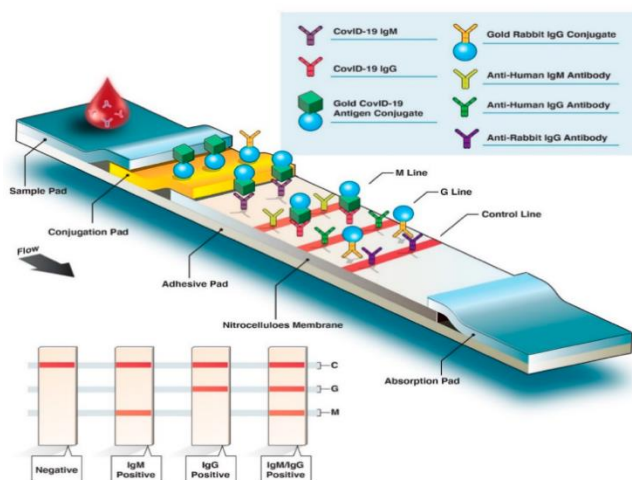


Figura 6 - Visão geral do teste sorológico de diagnóstico rápido (Ghaffari *et al.*, 2020)

Seguidamente é apresentado na Tabela 1 a compilação dos vários resultados possíveis e a sua interpretação clínica:

Tabela 1: Interpretação de resultados de RT-PCR e sorológicos, adaptado de (Krajewski *et al.*, 2020)

Resultados de RT-PCR	Resultados de sorologia (IgM/ IgG)	Risco de infeção		Interpretação
		Alto	Baixo	
Positivo	IgM (+) IgG (-)	+	-	Fase inicial da infeção
Positivo	IgM (+) IgG (+)	+	-	Fase ativa da infeção
Positivo	IgM (-) IgG (+)	+	-	Estadio tardio ou recorrente da infeção
Positivo	IgM (+) IgG (+)	-	+	Infeção sintomática ligeira ou assintomática, RT-PCR falso-positivo, Serologia falso-positivo
Positivo	IgM (-) IgG (-)	+	-	“Período de janela”
Positivo	IgM (-) IgG (-)	-	+	“Período de janela” com infeção sintomática ligeira ou assintomática RT-PCR falso-positivo
Negativo	IgM (+) IgG (-)	+	-	Estadio inicial da infeção, RT-PCR falso-negativo
Negativo	IgM (-) IgG (+)	+	-	Estadio tardio da infeção, RT-PCR falso-negativo
Negativo	IgM (-) IgG (+)	-	+	Infeção passada
Negativo	IgM (+) IgG (+)	-	+	Convalescença, RT-PCR falso-negativo
Negativo	IgM (-) IgG (-)	+	-	“Período de janela”, RT-PCR falso-negativo

Para confirmação de diagnóstico e avaliação da progressão da doença existem ainda diversos biomarcadores que podem ser pesquisados a nível laboratorial e exames complementares de diagnóstico, especificamente exames imagiológicos.

4.2. BIOMARCADORES

Os principais parâmetros laboratoriais para monitorizar a progressão da doença incluem leucócitos, proteína C reativa (PCR), lactato desidrogenase (LDH), procalcitonina (PCT), citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), D-dímero, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), creatina quinase, creatinina e ferritina.

Foram realizados alguns estudos em que foi comprovado a alteração destes parâmetros em doentes COVID-19, nomeadamente um estudo de Liao e os seus colaboradores (2020), em que observaram uma maior proporção de macrófagos pró-inflamatórios e neutrófilos no lavado broncoalveolar de pacientes com COVID-19 com sintomas graves em comparação com aqueles com sintomas ligeiros. Esta alteração de neutrófilos e monócitos pode resultar da disfunção das células endoteliais pulmonares através de extravasamento vascular, edema tecidual, inflamação endotelial e possivelmente disseminação de coagulação endovascular.

Outro estudo realizado em pacientes com COVID-19 mais propensos a disseminação de coágulos endovasculares, sendo o mais comum o tromboembolismo pulmonar, foi observado um valor elevado do D-dímero sérico e tempo de protrombina prolongado (Zhou *et al.*, 2020).

Três estudos realizados na China, em 2020, em que compararam sobreviventes e não-sobreviventes da COVID-19, relataram dados laboratoriais com aumentos significativos, especialmente na contagem de leucócitos, creatina quinase, ferritina e IL-6 (Henry *et al.*, 2020).

4.3. A IMPORTÂNCIA DA IMAGIOLOGIA NA COVID-19

A imagiologia assume um papel importante no diagnóstico e no estadiamento de doentes com COVID-19, sendo a radiografia do tórax e a tomografia computadorizada (TC) considerados exames de eleição (Sun *et al.*, 2020).

A radiografia do tórax, embora de baixa sensibilidade, de aproximadamente 15,5% quando comparada com o teste RT-PCR, apresenta uma elevada especificidade, de aproximadamente 96,6% (Smith *et al.*, 2020). A radiografia do tórax pode ser sugestiva de COVID-19 quando exibem achados característicos e quando são coadjuvadas com fatores clínicos. Embora não seja um substituto para RT-PCR ou da TC do tórax, a radiografia pode fornecer diagnóstico rápido, económico e complementar (Sun *et al.*, 2020).

Relativamente à TC do tórax, esta é descrita também, no contexto das desvantagens conhecidas da RT-PCR, nomeadamente a sua sensibilidade da deteção de aproximadamente 77%, influenciável por diversos fatores (Sadiq *et al.*, 2021). Apesar de ter uma baixa especificidade (cerca de 69%) pode ser útil em casos urgentes, na ajuda do diagnóstico da COVID-19 (Wong *et al.*, 2020; Sadiq *et al.*, 2021).

As principais manifestações imagiológicas nos casos de COVID-19 incluem:

- **Consolidação** - É um dos achados mais comuns na radiografia do tórax do doente com COVID-19. Refere-se a uma ocupação dos espaços alveolares por líquido, como água, pus ou sangue. Manifesta-se radiograficamente com um aumento da densidade, obscurecendo as margens dos vasos e o parênquima pulmonar. Pode apresentar-se com broncograma aéreo (visualização dos lumens brônquicos aéreos dentro de uma opacidade parenquimatosa do pulmão) (Sadiq *et al.*, 2021).
- **Opacidades em vidro despolido** - Evidencia-se como uma opacificação do parênquima pulmonar de menor densidade que a consolidação (Figura 7). Assim, apesar do aumento da densidade, comparativamente ao tecido pulmonar normal, as paredes dos brônquios e os vasos pulmonares permanecem diferenciados do parênquima afetado. A TC é mais sensível na sua deteção do que a radiografia. Estas opacidades são comuns em estadios anteriores ao aparecimento de consolidação (Soriano Aguadero *et al.*, 2021).
- **Opacidades bilaterais periféricas** - Estas opacidades podem simular a presença de nódulos bilaterais. De salientar que estes focos pneumónicos multifocais, de localização periférica, bilateral e de predominância basal definem-se como achados imagiológicos patognomónicos da patologia por COVID-19 (Figura 8). Estes achados imagiológicos, fazem diagnóstico diferencial com a pneumonia bacteriana adquirida na comunidade, que normalmente afeta unicamente um lobo

pulmonar e tende a ser unilateral, com opacidade pulmonar de tamanho superior (Vilar *et al.*, 2004). Opacidades reticulares com regiões de atenuação em vidro despolido são geralmente melhor visualizados na TC torácica (Jacobi *et al.*, 2020).

- Achados imagiológicos atípicos - O derrame pleural é considerado raro na COVID-19 e a sua presença pode indicar pneumonia bacteriana coexistente (Sadiq *et al.*, 2021). O derrame pleural apresenta-se como um apagamento do ângulo costofrênico na radiografia torácica, com o aumento da densidade das bases pulmonares. Pode-se considerar como um indicador de mau prognóstico em pacientes com COVID-19 (Litmanovich *et al.*, 2020).

O pneumotórax também é um achado raro em doentes com COVID-19 e define-se pela rotura da pleura com entrada de ar na cavidade pleural, colapsando o pulmão ipsi-lateral, sendo diagnosticado facilmente através da radiografia do tórax.

A atelectasia, cardiomegalia e pneumomediastino também foram encontrados em pacientes com COVID-19, no entanto, necessita de estudos aprofundados da determinação da sua etiologia e sua correlação com a COVID-19 (Cleverley *et al.*, 2020).

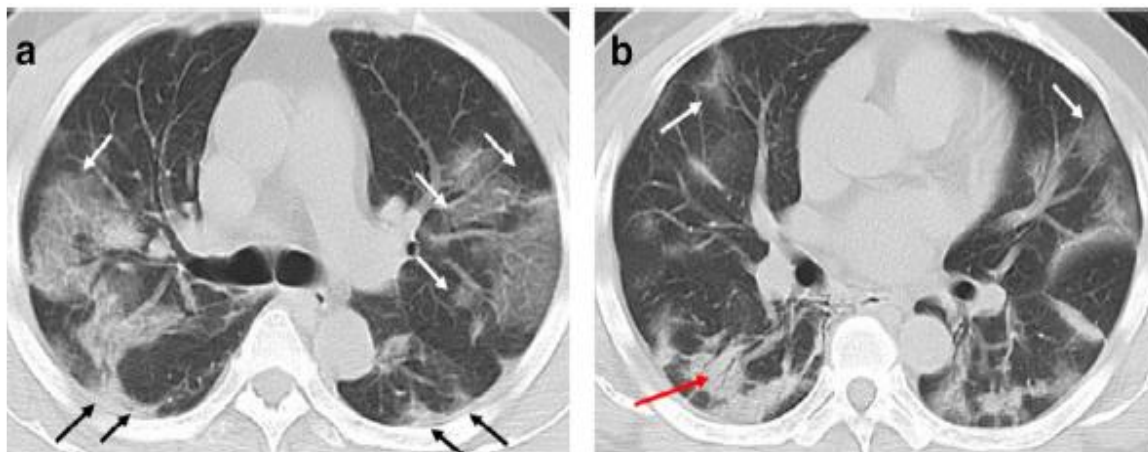


Figura 7 - a, b TC de tórax sem contraste mostraram múltiplas opacidades em vidro despolido periféricas, multilobares e subsegmentares, com limites mal definidos (setas brancas), com espessamento da pleura adjacente (setas pretas). A TC também evidenciou consolidação no lobo inferior direito e broncograma aéreo na lesão (seta vermelha) (Xu *et al.*, 2020b).



Figura 8 - Radiografia do tórax, evidenciando opacidades multifocais, bilaterais e de localização periférica (Sadiq et al., 2021).

5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, os coronavírus tendem a causar sintomas leves no trato respiratório superior e envolvimento gastrointestinal ocasional. No entanto, infecções por coronavírus podem ser altamente virulentas, incluindo SARS-CoV-2, causando sintomas graves, semelhantes aos da gripe, podendo progredir para síndrome respiratório agudo, pneumonia, insuficiência renal e morte (Chan *et al.*, 2020).

Estima-se que a maioria dos indivíduos com teste positivo para o SARS-CoV-2 se apresentem assintomáticos ou com um quadro de sintomatologia ligeira. As manifestações clínicas mais frequentes incluem a tosse, dor de garganta e febre semelhante à SARS e MERS. Frequentemente surgem quadros clínicos de sintomatologia ligeira como anosmia, ageusia, rinorreia, cefaleias (Giacomelli *et al.*, 2020), náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, odinofagia (Ciechanowicz *et al.*, 2020). Em sintomatologia grave podem apresentar dor torácica, cianose, dispneia (saturações de $O_2 < 93\%$), taquipneia, sinais de esforço respiratório, hipotensão e linfopenia (Lai *et al.*, 2020a).

Num estudo epidemiológico com 99 pacientes com COVID-19, 83% apresentaram febre, 82% tosse e 31% dispneia (Chen *et al.*, 2020). À medida que a doença progride, é notório que a COVID-19 influencia não só o trato respiratório e digestivo, mas também potencia outras patologias ao longo do tempo, como miocardite. (Tajbakhsh *et al.*, 2021).

Além do sistema pulmonar, que é o sistema mais comumente afetado, são conhecidas, também alterações noutros sistemas, incluindo o cardíaco, gastrointestinal, hepático, renal, ocular e dermatológico (Johnson *et al.*, 2020). No entanto, uma vez que não é o objetivo deste trabalho, ir-se-á abordar essencialmente as alterações pulmonares.

5.1. MANIFESTAÇÕES PULMONARES

A nível pulmonar ocorrem alterações patofisiológicas, como a destruição difusa do epitélio alveolar, formação de membrana hialina, destruição capilar com monócitos nos espaços alveolares, proliferação de fibrose alveolar e consolidações pulmonares (Hu *et al.*, 2021b; Torres-Castro *et al.*, 2021). A principal consequência do desenvolvimento destes sintomas é o desenvolvimento de pneumonia grave (Wang *et al.*, 2020a).

Segundo uma metanálise de Rodriguez-Morales e seus colaboradores (2020), num estudo observacional de 656 pacientes, quase um terço (32,8%) dos pacientes desenvolveu Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA) durante o internamento hospitalar. Lai e colaboradores (Lai *et al.*, 2020b), realizaram o estudo em 72 pacientes com COVID-19 e verificaram que cerca de 20% desenvolveu SDRA e mais de 25% dos pacientes necessitou de internamento em unidade de cuidados intensivos. Noutro estudo retrospectivo com 710 pacientes, a equipa de Yang demonstrou que 61,5% dos pacientes com pneumonia por COVID-19 morreram em 28 dias, sendo de 7 dias o intervalo médio desde a admissão em unidade de cuidados intensivos e o óbito (Yang *et al.*, 2020). As autópsias efetuadas aos casos de óbito por infeção grave pelo SARS-CoV-2 sugeriram que todos tinham dano alveolar, formação de membrana hialina e hemorragia intra-alveolar, septos de fibrose pulmonar alveolar e hiperplasia intersticial com focos de fibroblastos/miofibroblastos, resultado da fibrose pulmonar pós-inflamatória (Zhan *et al.*, 2020).

Em vários pacientes que desenvolveram pneumonia induzida por SARS-CoV-2 verificou-se graves problemas de hipoxia, o que resultaria em alterações na relação ventilação/perfusão (V/Q). São várias as causas desta alteração (Figura 9), nomeadamente:

- Desregulação do sistema renina-angiotensina: o vírus entra na célula endotelial através do recetor da ACE-2 na superfície da célula causando endotelite. A alteração do recetor ACE-2 impede que a angiotensina II seja convertida em angiotensina 1-7, podendo originar edema ou vasoconstrição pulmonar, assim como, prejuízo da função pulmonar (Habashi *et al.*, 2021);
- Trombose por perda da barreira endotelial: a coagulopatia induzida por SARS-CoV-2 causa dano e morte das células endoteliais, e resulta em perda da integridade da barreira, expondo a membrana basal, que por sua vez ativa a cascata de coagulação (Habashi *et al.*, 2021);
- Disfunção endotelial com perda de controlo da perfusão da vasoconstrição pulmonar hipóxica: a endotelite ao inibir a capacidade do músculo liso pulmonar de se contrair, provoca perda da homeostase relação ventilação/perfusão (Habashi *et al.*, 2021).

- “Tempestade de citocinas”: a síndrome da resposta inflamatória sistêmica causa uma “tempestade de citocinas” que resulta em inflamação vascular, e consequentemente, vasodilatação, que induz numa hiperperfusão do tecido pulmonar colapsado (Habashi *et al.*, 2021);

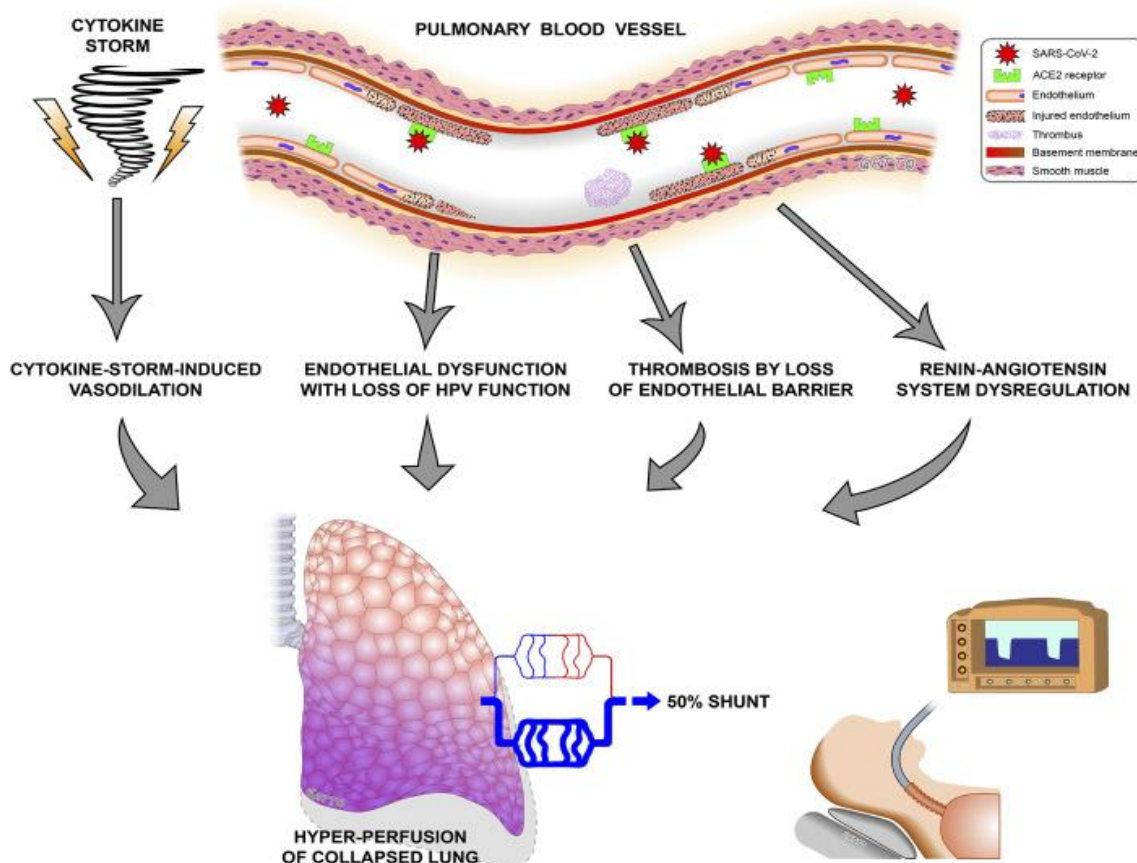


Figura 9 - Possíveis mecanismos que causam a perda do controle de perfusão e incompatibilidade V/Q em pacientes com pneumonia induzida por SARS-CoV-2 (Habashi *et al.*, 2021).

Alguns pacientes, que no início da infecção necessitam de intubação têm complacência pulmonar substancialmente preservada, indicando patologia pulmonar diferente do que é tipicamente visto na SDRA. Além disso, alterações na regulação da perfusão pulmonar em pacientes com SARS-CoV-2 sugerem hipoxemia com necessidade de ventilação mecânica (Gattinoni *et al.*, 2020), bem como lesão vascular direta conduzindo a hipercoagulação, trombos pulmonares e embolia pulmonar (Cui *et al.*, 2020).

Existem diferentes mecanismos fisiopatológicos na patologia respiratória por COVID-19. Um deles é o aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar. Num estadio inicial depende do efeito citopático direto do vírus e num estadio tardio resulta da resposta inflamatória desregulada do hospedeiro (Siddiqi *et al.*, 2020).

A expressão clínica da COVID-19 depende da fase de evolução da doença e da importância relativa de cada um destes fenómenos fisiopatológicos. De acordo com a Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos, foram adaptadas as recomendações de Gattinoni e colaboradores que descreveram os dois fenótipos:

1. Fenótipo L (pneumonite associada à COVID-19, ou “SDRA atípico”);
2. Fenótipo H (“SDRA clássico”) com as características fisiopatológicas comuns no SDRA clássico.

A tabela 2 apresenta de forma resumida as diferentes características fisiopatológicas dos fenótipos apresentados.

Tabela 1 - Fenótipos clínicos da expressão pulmonar da COVID-19 (Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos, 2020).

	Fenótipo L (<i>low</i>) Pneumonite associada à COVID-19	Fenótipo H (<i>high</i>) SDRA “clássico”
Alterações fisiológicas	Baixa elastância Baixa ventilação/perfusão Baixo peso pulmonar Baixo recrutamento pulmonar	Alta elastância <i>Shunt</i> elevado Elevado peso pulmonar Alto recrutamento pulmonar
Alterações clínicas	Hipoxemia sem dispneia	Hipoxemia com dispneia
Alterações imagiológicas	Infiltrados focais ou multifocais periféricos	Confluência de consolidações com afeção predominante das zonas dependentes

A insuficiência respiratória em doentes com COVID-19 pode apresentar diferentes formas e evolução:

1. Apresentação hiperaguda (forma fulminante, progride em apenas algumas horas);
2. Apresentação indolente (forma progressiva, progride lentamente durante dias);
3. Apresentação bifásica (períodos de melhoria e reagravamento, concomitantemente).

O reagravamento nesta apresentação ocorre normalmente com evolução entre fenótipos pela alteração do gradiente de pressões, em que pode ocorrer transudação de líquido intra-alveolar devido à pressão intratorácica ser muito negativa decorrente do aumento do fluxo respiratório (Brochard *et al.*, 2017; Gattinoni *et al.*, 2020), e pelo aumento significativo da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar decorrente de uma resposta imune desregulada (Siddiqi *et al.*, 2020).

5.2. ESTÁDIOS DA DOENÇA

A COVID-19 traduz-se em 3 estádios (Figura 10) resultantes da sobreposição dos processos fisiopatológicos descritos anteriormente (Siddiqi *et al.*, 2020):

- a) Estadio I ou fase precoce: o doente apresenta-se clinicamente estável, com sintomatologia ligeira, como por exemplo, tosse, febre, mialgias e cefaleias. Normalmente apresentam linfopenia, elevação dos D-dímeros e lactato desidrogenase. Todas estas alterações são provocadas pela replicação viral, que condiciona o efeito citopático direto e da ativação da resposta imune do organismo;
- b) Estadio II ou fase pulmonar: O doente apresenta manifestações exacerbadas da sintomatologia respiratória, com quadros de dispneia, podendo resultar em insuficiência respiratória aguda associada a agravamento da linfopenia e aumento da proteína C-reativa (PCR) e transaminases. Todas estas manifestações decorrem da resposta imune que resulta da diminuição da virémia,

no entanto, iniciam-se manifestações inflamatórias capazes de causar lesões tecidulares no parênquima pulmonar.

- c) Estadio III ou fase hiperinflamatória: o doente adquire falência multiorgânica resultante da resposta imunitária desregulada levando a um síndrome de tempestade de citocinas, que posteriormente será amplamente aprofundado.

Toda a terapêutica é adaptada mediante o estadio da doença. No estadio I ou fase precoce a terapêutica antiviral é a mais adequada e com forte probabilidade de eficácia. No estadio II ou fase pulmonar, a terapêutica antiviral ainda apresenta alguma probabilidade de eficácia, no entanto, é importante o uso da terapêutica imunomoduladora. No estadio III ou fase hiperinflamatória poderá ter de se usar terapêuticas imunomoduladoras mais agressivas. É de extrema importância avaliar cada doente e reconhecer que nem todos evoluem obrigatoriamente por todos estes 3 estadios e que o diagnóstico da fase hiperinflamatória implica a exclusão de sobreinfecção bacteriana, para a qual a procalcitonina pode ter um papel importante no tratamento (Xu *et al.*, 2020a). Esta é uma questão deveras importante em doentes com este contexto clínico, pois as terapêuticas imunomoduladoras estão contraindicadas na presença de infecção bacteriana ativa. Outra consideração a ter especial atenção, relaciona-se com o estado de hipercoagulabilidade associado, quer ao efeito citopático do vírus sobre o endotélio, quer à associada resposta inflamatória (Iba *et al.*, 2019). As microtromboses com oclusão de pequenos vasos pulmonares, resultam no agravamento da hipóxia por alteração da ventilação/perfusão. Estas são consequências do estado de hipercoagulabilidade que o doente apresenta, sendo que mais tardiamente poderão apresentar coagulação intravascular disseminada com importante repercussão sistémica (Tang *et al.*, 2020).

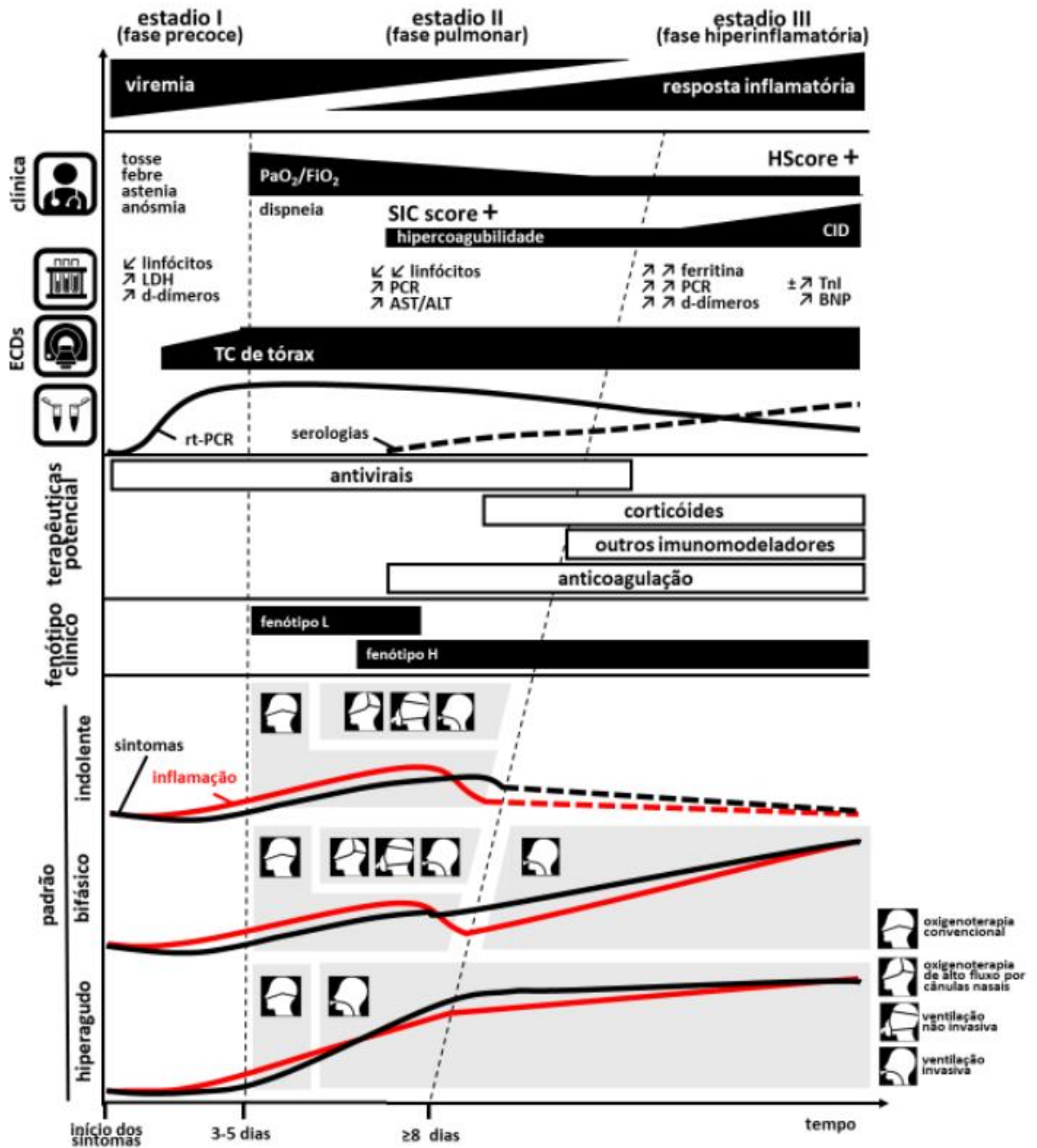


Figura 10 - Estádios do COVID-19 e suas terapêuticas potenciais (Recomendações da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e Grupo Infecção e Sepsis para a abordagem do COVID-19 para oxigenoterapia e suporte ventilatório).

ECDs – exames complementares de diagnóstico; SIC score – sepsis-induced coagulopathy score; LDH – lactato desidrogenase; PCR – proteína C-reativa; AST/ALT – aspartato/alanina aminotransferase; TnI – troponina I; BNP – péptido natriurético tipo B; CID – coagulação intravascular disseminada; TC – tomografia computadorizada; RT-PCR – real-time polymerase chain reaction

6. TEMPESTADE DE CITOCINAS

Durante a infecção pulmonar, são detetadas respostas imunes pró-inflamatórias das células *T Helper 1* (Th1) mediadas por recetores *Toll-like* ativando vias de sinalização que originam a infiltração de macrófagos e neutrófilos no tecido pulmonar, que por sua vez vão levar à desregulação na produção de citocinas. (Hussman, 2020).

A “tempestade” de citocinas é uma condição descontrolada de hiper-inflamação sistémica causada pela produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e mediadores químicos (Hu *et al.*, 2021b), precedida por uma fraca resposta antiviral pelos Interferões tipos I e III (Hussman, 2020) levando à falência de vários órgãos e em alguns casos à morte do doente (Kim *et al.*, 2021).

O conceito de “tempestade” de citocinas foi inicialmente reconhecido em casos de doença aguda do enxerto contra o hospedeiro num processo de transplante de células estaminais. No entanto, estudos revelaram que pode ocorrer em várias doenças, como neoplasias, doença reumatológica ou sépsis e apresenta-se como um fator decisivo no decorrer da infecção por SARS-CoV-2 (Favalli *et al.*, 2020). As citocinas pró-inflamatórias em produção desregulada extravasam o sistema pulmonar, entram na circulação sanguínea periférica causando falência multiorgânica, lesão miocárdica, hipotensão e choque. Ocorrem também episódios de linfopenia, trombose e infiltração massiva de células mononucleares em múltiplos órgãos (Hu *et al.*, 2021b).

Pacientes graves podem apresentar linfopenia e pneumonia intersticial com altos níveis de citocinas inflamatórias caracterizadas por concentrações elevadas de interleucina (IL) IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, fator de necrose tumoral α , fator estimulante de colónias granulocitárias, proteína-10 induzida pelo IFN- γ e proteína-1 quimioatrativa de monócitos (MCP-1). A libertação excessiva de citocinas desempenha um papel significativo na indução de insuficiência respiratória e SDRA (Kim *et al.*, 2021). Pacientes com SDRA apresentam hiperativação de macrófagos e monócitos e consequente aumento de neutrófilos, concentrações plasmáticas elevadas de IL-6, aumento da PCR e linfopenia (Mehta *et al.*, 2020). No que diz respeito à resposta imunológica celular, a ativação da resposta Th1/Th17 pode contribuir para a inflamação, enquanto que a resposta humoral, produção de anticorpos específicos pelos linfócitos B, pode ser direcionada para neutralizar o vírus (di Mauro *et al.*, 2020).

7. SEQUELAS PÓS-COVID-19

A síndrome pós-COVID-19 é uma condição clínica na qual alguns sintomas da infeção por coronavírus continuam a manifestar-se mesmo após o vírus ter deixado o corpo, sendo as alterações mais comuns: dispneia, fadiga e fraqueza muscular.

Devido à escassez temporal da doença ainda não é possível avaliar pormenorizadamente todas as sequelas derivadas da infeção pelo vírus SARS-CoV-2, no entanto, já se encontram descritas na literatura algumas manifestações clínicas em doentes com acompanhamento pós-COVID-19. Os sintomas podem persistir durante seis meses após a recuperação completa da fase aguda da infeção ou tornarem-se crónicos (Pasini *et al.*, 2021). A sintomatologia e o estado clínico do doente pode ser contínuo ou recorrente, podendo persistir sintomas agudos ou surgirem outros sintomas até aqui inexistentes. A maioria dos doentes com síndrome pós-COVID-19 são PCR negativos, indicando recuperação microbiológica. Assim, a síndrome pós-COVID-19 define-se como o intervalo de tempo entre a recuperação microbiológica e a recuperação clínica (Garg *et al.*, 2021).

Na sua maioria está patente a recuperação ao estadio inicial do parênquima pulmonar, visualizado através dos exames complementares de diagnóstico, assim como o restabelecimento dos parâmetros bioquímicos. Dependendo da duração dos sintomas, pode-se dividir em duas etapas pós-COVID-19. A primeira etapa, considerada aguda, contempla os doentes com sintomatologia que perdura além de 3 semanas e até às 12 semanas. Posteriormente a esse período, define-se como etapa crónica (Figura 11)(Raveendran *et al.*, 2021).

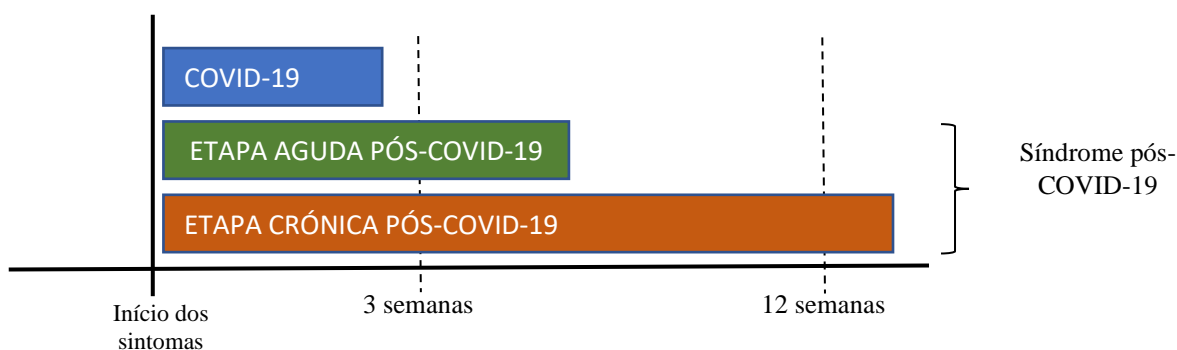


Figura 11 - Classificação da síndrome pós-COVID-19, adaptado de Raveendran *et al.*, 2021).

As sequelas pós-COVID-19 tem diversas repercussões mediante os órgãos afetados. A variabilidade, extensão e tipologias das lesões nos diversos órgãos, assim como o tempo de recuperação dos mesmos, influencia o estado clínico. A virémia persistente, as comorbilidades associadas, a debilidade do sistema imunitário, marcadores inflamatórios prolongados, o período de hospitalização e a necessidade ou não de tratamentos diferenciados em unidade de cuidados intensivos são características preponderantes que indiciam a cronicidade da patologia (Tay *et al.*, 2020). Existem outros fatores externos que podem influenciar as sequelas pós-COVID-19, como fatores psicológicos, o impacto social e financeiro que contribuem para o aumento de stress num período de debilidade (Figura 12) (Raveendran *et al.*, 2021).

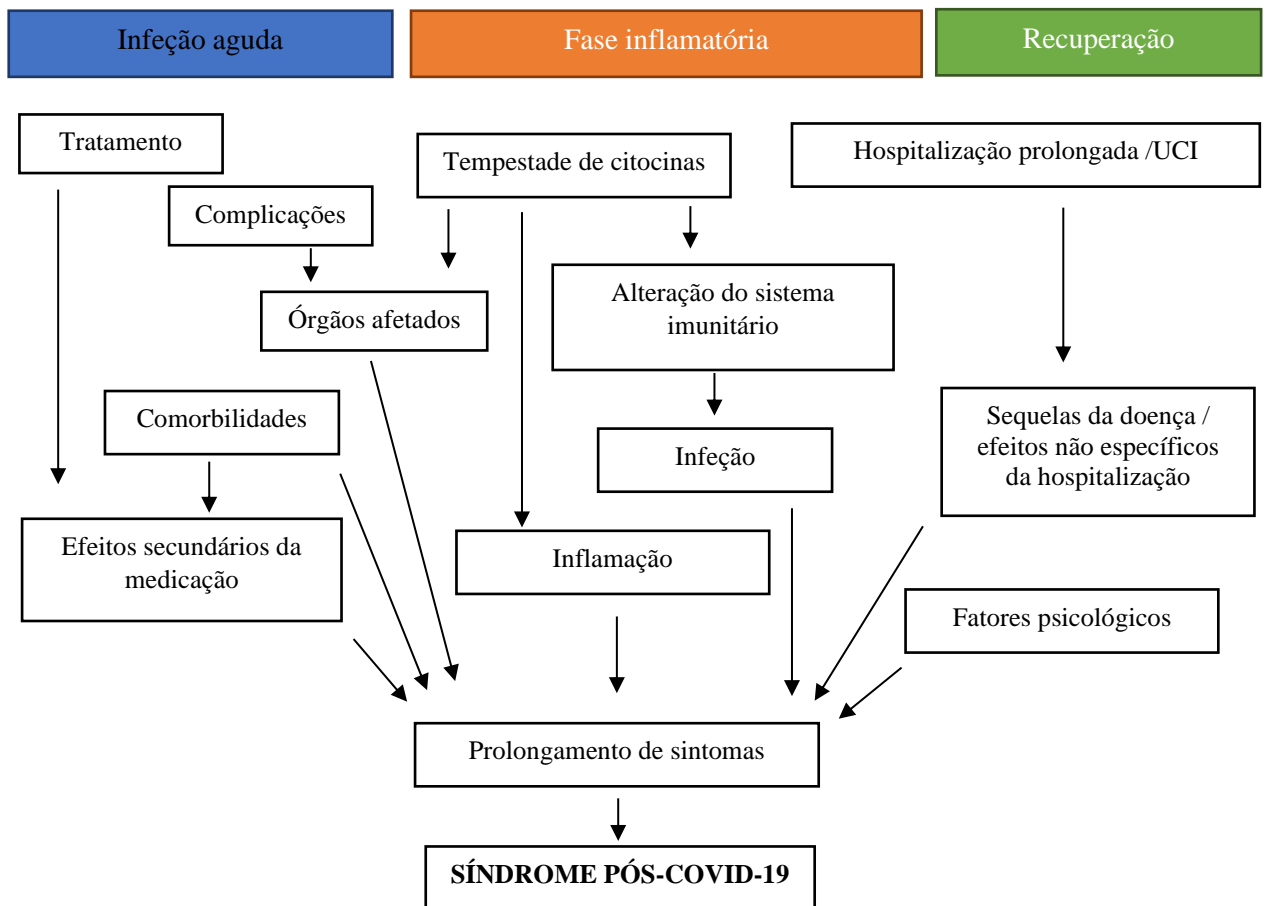


Figura 12 - Mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento de síndrome pós-COVID-19 adaptado de Raveendran *et al.*, 2021.

7.1. SEQUELAS PULMONARES

A tosse crónica, doença pulmonar fibrótica, bronquiectasias e doença vascular, nomeadamente a presença de trombos vasculares, estão relatadas como as sequelas mais comumente encontradas. A TC tem um papel fulcral no estadiamento e seguimento destes doentes, visto que, muitos não apresentam sintomatologia. No entanto, apresentam padrão imagiológico com envolvimento pulmonar significativo, sugestivo de início de fibrose pulmonar. Esta patologia fibrótica é sugestiva de dispneia crónica com possível necessidade de oxigenoterapia (Raveendran *et al.*, 2021). Como complicação a longo prazo, a fibrose pulmonar é a lesão pulmonar resultante de vários mecanismos, nomeadamente a entrada direta do vírus SARS-CoV-2 nas células epiteliais alveolares tipo II que levam ao aumento das citocinas pró-inflamatórias, levando ao dano alveolar difuso. Este, juntamente com as citocinas levam ao aumento de linfócitos, macrófagos e neutrófilos que por sua vez recrutam fibroblastos, dando origem a fibrose pulmonar (Desai *et al.*, 2022).

Doentes com estadios graves, em que existe um maior envolvimento pulmonar, com necessidade de hospitalização ou até de suporte ventilatório, apresentam menor probabilidade de recuperação da sua função respiratória. Assim, é deveras importante, manter acompanhamento clínico especializado após a alta hospitalar, com especial enfoque na cinesioterapia respiratória (Desai *et al.*, 2022).

7.2. ACOMPANHAMENTO DOS DOENTES PÓS-COVID-19

Os doentes com sequelas pós-COVID-19 devem ter um acompanhamento clínico pelo menos durante o primeiro ano pós-infecção, apesar da frequência e da duração do mesmo ainda não estarem claramente definidas. A abordagem clínica realizada a estes doentes deve ser multidisciplinar para avaliação das diferentes necessidades, tal como tratamento dos sintomas, tratamento de problemas adjacentes à doença, fisioterapia ou até mesmo terapia e apoio psicológico.

Quando a sintomatologia pós-COVID-19 é ligeira, mais especificamente, tosse, dores ou mialgias apenas é necessário o tratamento com analgésicos e supressores da tosse, se existir suspeita bacteriana, é necessário recorrer ao uso de antibióticos orais. Nos casos mais graves em que poderá haver outra etiologia por trás dos sintomas, como embolia

pulmonar, acidente vascular cerebral, doença arterial, devem ser tratados de acordo com o protocolo padrão. A fisioterapia respiratória e neuro reabilitação são os tratamentos mais utilizados, principalmente em pacientes com sequelas pulmonares e neuromusculares.

São necessários protocolos padrão de acompanhamento de doentes com síndrome COVID-19 de modo a evitar confusão entre os profissionais de saúde, uma vez que permitem assim uma avaliação clínica adequada e coerente, para identificar etiologias e personalizar os tratamentos. Como ainda é uma doença recente, é muito cedo para poder-se considerar a real perspectiva e prognóstico a longo prazo (Desai *et al.*, 2022).

8. IMPORTÂNCIA DA VACINAÇÃO

A extrema necessidade de controlar a pandemia COVID-19 levou a comunidade científica mundial a unir esforços no desenvolvimento de vacinas para atenuar a propagação do vírus SARS-CoV-2 (Li *et al.*, 2022). A primeira vacina foi administrada em dezembro de 2020, no entanto têm ocorrido ao longo do processo várias dificuldades, devido a algumas reações adversas, nomeadamente a ocorrência de eventos trombolíticos em mulheres jovens, que ocasionaram a descontinuação de algumas vacinas em determinados países (Rashedi *et al.*, 2022). Outra dificuldade, também encontrada ao longo deste processo de vacinação completa, foi o fornecimento insuficiente de vacinas nos países subdesenvolvidos, que levou a uma discrepância entre países. Esta situação revela-se preponderante no aumento do aparecimento de novas mutações do vírus, originando outras variantes resistentes às vacinas atuais, prolongando assim o surto pandémico (Vitiello *et al.*, 2021).

Para ultrapassar estas dificuldades, está a ser realizada a administração heteróloga, quer isto dizer, administração de vacinas de categorias diferentes na primeira dose e seguintes doses de reforço ao mesmo paciente (Rashedi *et al.*, 2022). Esta solução encontrada tem vindo a demonstrar resultados positivos a nível da imunidade celular e humoral (Rashedi *et al.*, 2022).

Foram analisadas pela OMS vacinas de diferentes categorias, respetivamente: vacina inativada, vetores virais, RNA, DNA, subunidade de proteína, vacina viva atenuada e vacinas de partículas semelhantes a vírus (Li *et al.*, 2022). No entanto, apenas algumas foram aprovadas para comercialização, apresentadas resumidamente na seguinte tabela:

Tabela 2 – Vacinas disponíveis contra a COVID-19 (Rashedi *et al.*, 2022)

Fabricante	Nome da vacina	Plataforma	Eficácia	Efeito adverso
Pfizer	BNT162b2	mRNA modificado por nucleosídeo	95%	Dor no local da injeção, fadiga, dor de cabeça, febre
Moderna	mRNA-1273	mRNA modificado por nucleosídeo	94,1%	Dor, eritema, endurecimento, sensibilidade, reações de hipersensibilidade
AstraZeneca	AZD1222(ChAdOx1_nCoV19)	Vetor recombinante de adenovírus	76%	Fadiga, dor de cabeça, dor muscular, mal-estar, calafrios, sensação de febre, febre
Johnson e Johnson	Ad26.COV2. S	Vetor recombinante de adenovírus		Fadiga, cefaleia, mialgia, febre, dor no local da injeção
Sinovac, Sinopharm	Vacina COVID-19 inativada/CoronaVac	SARS-CoV-2 inativado	83,5%	Dor no local da injeção, eritema, parestesia, vermelhidão, inchaço, reação alérgica, tosse, febre, fadiga, mialgia, calafrio, náusea
Gam-COVID-Vac	Sputnik V	Vetor de adenovírus	91,6%	Doença semelhante à gripe, reações no local da injeção, dor de cabeça, astenia
Novavax	NVX-CoV2373/Covovax	Vacina de nanopartículas de glicoproteína de pico recombinante		Reação no local da injeção, dor, sensibilidade, eritema, inchaço, febre, dor de cabeça, fadiga, mal-estar, mialgia, artralgia, náusea ou vômito

Uma vacina eficaz contra a COVID-19 pode reduzir a transmissibilidade e infecciosidade do vírus e conseqüentemente, a gravidade e progressão da doença (Hodgson *et al.*, 2021). De acordo, com o anteriormente citado, diversos estudos realizados revelam que indivíduos vacinados têm menor probabilidade de transmitir o vírus, nomeadamente um estudo realizado em Israel, em que se avaliou semanalmente a carga viral presente na mucosa nasal de uma amostra de profissionais de saúde, concluindo que em pessoas vacinadas e positivas para COVID-19, a carga viral era 2 a 4 vezes menor do que em pessoas não vacinadas. Outro estudo, avaliou a quantidade de RNA viral presente em aproximadamente 16.000 zangãos nasais, mostrando que a carga viral do SARS-CoV-2 em indivíduos COVID-19 positivos e vacinados era 1,6 a 20

vezes menor do que a carga viral presente em infetados e não vacinados (Vitiello *et al.*, 2021).

Uma vez que a avaliação da eficácia das vacinas é complexa devido à constante evolução do conhecimento do vírus SARS-CoV-2, é fundamental manter comportamentos responsáveis para coadjuvar na diminuição da disseminação do SARS-CoV-2 (Hodgson *et al.*, 2021).

III. CONCLUSÃO

A disseminação pandémica do vírus SARS-CoV-2 exigiu que a comunidade científica mundial unisse esforços de forma a adquirir o máximo de conhecimento desta patologia, de modo a controlar e influenciar nas estratégias políticas e de saúde pública. As manifestações clínicas provocadas pelo SARS-CoV-2 estão relacionadas principalmente ao sistema pulmonar e incluem dispneia, tosse, fadiga e, em casos graves, SDRA, insuficiência respiratória e até morte.

As sequelas pulmonares ainda são um tema com algum desconhecimento científico, visto que o período temporal da existência deste vírus ainda é diminuto, sendo os meios complementares de diagnóstico, especificamente a TC o exame de especial relevância na sua caracterização.

A vacinação evidencia-se clinicamente como uma ferramenta importante na diminuição da taxa de infeção do vírus. Apesar das discrepâncias existentes nos diversos países relativamente ao processo de vacinação é importante manter o foco no processo e proteger os mais vulneráveis, mantendo constantemente comportamentos responsáveis como forma de controlo da pandemia COVID-19.

IV. BIBLIOGRAFIA

American College of Radiology. (2020) ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. Reston, Va: *American College of Radiology*.

Bergmann, C. C. e Silverman, R. H. (2020). COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med*, 87(6), pp. 321-327.

Brochard, L., Slutsky, A. e Pesenti, A. (2017). Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(4), pp. 438-442.

Chaimayo, C. *et al.* (2020). Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virology*, 17(1), pp. 177.

Chan, J. F. *et al.* (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 395(10223), pp. 514-523.

Chen, N. *et al.* (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), pp. 507-513.

Ciechanowicz, P. *et al.* (2020). Skin and gastrointestinal symptoms in COVID-19. *Prz Gastroenterol*, 15(4), pp. 301-308.

Cleverley, J., Piper, J. e Jones, M. M. (2020). The role of chest radiography in confirming covid-19 pneumonia. *Bmj*, 370, pp. m2426.

Cota, G. *et al.* (2020). Diagnostic performance of commercially available COVID-19 serology tests in Brazil. *Int J Infect Dis*, 101, pp. 382-390.

Cui, S. *et al.* (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 18(6), pp. 1421-1424.

Desai, A. D. *et al.* (2022). Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*, 322(1), pp. C1-c11.

di Mauro, G. *et al.* (2020). SARS-Cov-2 infection: Response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. *Int Immunopharmacol*, 84, pp. 106519.

Doerre, A. e Doblhammer, G. (2022). The influence of gender on COVID-19 infections and mortality in Germany: Insights from age- and gender-specific modeling of contact rates, infections, and deaths in the early phase of the pandemic. *PLoS One*, 17(5), pp. e0268119.

Favalli, E. G. *et al.* (2020). COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*, 19(5), pp. 102523.

- Gao, Y. D. *et al.* (2021a). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76(2), pp. 428-455.
- Gao, Z. *et al.* (2021b). A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*, 54(1), pp. 12-16.
- Garg, P. *et al.* (2021). The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol*, 93(2), pp. 673-674.
- Gattinoni, L. *et al.* (2020). COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*, 46(6), pp. 1099-1102.
- Ghaffari, A., Meurant, R. e Ardakani, A. (2020). COVID-19 Serological Tests: How Well Do They Actually Perform? *Diagnostics (Basel)*, 10(7), pp.
- Giacomelli, A. *et al.* (2020). Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*, 71(15), pp. 889-890.
- Green, D. A. *et al.* (2020). Clinical Performance of SARS-CoV-2 Molecular Tests. *J Clin Microbiol*, 58(8), pp.
- Guan, W. J. *et al.* (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382(18), pp. 1708-1720.
- Habashi, N. M. *et al.* (2021). Functional pathophysiology of SARS-CoV-2-induced acute lung injury and clinical implications. *J Appl Physiol (1985)*, 130(3), pp. 877-891.
- Harrison, A. G., Lin, T. e Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*, 41(12), pp. 1100-1115.
- Hayden, M. R. (2020). Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res*, 48(7), pp. 300060520939746.
- Henry, B. M. *et al.* (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 58(7), pp. 1021-1028.
- Hodgson, S. H. *et al.* (2021). What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*, 21(2), pp. e26-e35.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H. e Pöhlmann, S. (2020). A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell*, 78(4), pp. 779-784.e775.
- Hu, B. *et al.* (2021a). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, 19(3), pp. 141-154.
- Hu, B., Huang, S. e Yin, L. (2021b). The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*, 93(1), pp. 250-256.

- Hussman, J. P. (2020). Cellular and Molecular Pathways of COVID-19 and Potential Points of Therapeutic Intervention. *Front Pharmacol*, 11, pp. 1169.
- Iba, T. *et al.* (2019). Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*, 17(11), pp. 1989-1994.
- Iwata-Yoshikawa, N. *et al.* (2019). TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J Virol*, 93(6), pp.
- Jacobi, A. *et al.* (2020). Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging*, 64, pp. 35-42.
- Johansson, M. A. *et al.* (2021). SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*, 4(1), pp. e2035057.
- Johnson, K. D. *et al.* (2020). Pulmonary and Extra-Pulmonary Clinical Manifestations of COVID-19. *Frontiers in Medicine*, 7, pp.
- Khalid, M. F. *et al.* (2022). Performance of Rapid Antigen Tests for COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*, 12(1), pp.
- Kim, J. S. *et al.* (2021). Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*, 11(1), pp. 316-329.
- Krajewski, R. *et al.* (2020). Update on serologic testing in COVID-19. *Clin Chim Acta*, 510, pp. 746-750.
- Kyle, M. H. *et al.* (2022). Vertical Transmission and Neonatal Outcomes Following Maternal SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 65(1), pp. 195-202.
- Lai, C. C. *et al.* (2020a). Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*, 53(3), pp. 404-412.
- Lai, C. C. *et al.* (2020b). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*, 55(3), pp. 105924.
- Lee, S. *et al.* (2020). Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? *Can J Anaesth*, 67(10), pp. 1424-1430.
- Li, M. *et al.* (2022). COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther*, 7(1), pp. 146.
- Litmanovich, D. E. *et al.* (2020). Review of Chest Radiograph Findings of COVID-19 Pneumonia and Suggested Reporting Language. *J Thorac Imaging*, 35(6), pp. 354-360.
- Mansourabadi, A. H. *et al.* (2021). Serological and Molecular Tests for COVID-19: a recent update. *Iran J Immunol*, 18(1), pp. 13-33.

- Mehta, P. *et al.* (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395(10229), pp. 1033-1034.
- Nana, M. e Nelson-Piercy, C. (2021). COVID-19 in pregnancy. *Clin Med (Lond)*, 21(5), pp. e446-e450.
- OMS – Organização mundial da Saúde. *Painel da OMS sobre o coronavírus (COVID-19)*. Online. Disponível em: <https://covid19.who.int> . [Acedido: 31 Julho de 2022].
- Pasini, E. *et al.* (2021). Serum Metabolic Profile in Patients With Long-Covid (PASC) Syndrome: Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*, 8, pp. 714426.
- Peiris, J. S. *et al.* (2003). Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*, 361(9371), pp. 1767-1772.
- Peng, Z. *et al.* (2022). Research progresses in vertical transmission of SARS-CoV-2 among infants born to mothers with COVID-19. *Future Virol*, pp.
- Rahimi, A., Mirzazadeh, A. e Tavakolpour, S. (2021). Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. *Genomics*, 113(1 Pt 2), pp. 1221-1232.
- Rashedi, R. *et al.* (2022). COVID-19 vaccines mix-and-match: The concept, the efficacy and the doubts. *J Med Virol*, 94(4), pp. 1294-1299.
- Raveendran, A. V., Jayadevan, R. e Sashidharan, S. (2021). Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*, 15(3), pp. 869-875.
- Sadiq, Z. *et al.* (2021). Systematic review and meta-analysis of chest radiograph (CXR) findings in COVID-19. *Clin Imaging*, 80, pp. 229-238.
- Salvagno, G. L. *et al.* (2021). Clinical assessment of the Roche SARS-CoV-2 rapid antigen test. *Diagnosis (Berl)*, 8(3), pp. 322-326.
- Santos, I. A. *et al.* (2020). Antivirals Against Coronaviruses: Candidate Drugs for SARS-CoV-2 Treatment? *Front Microbiol*, 11, pp. 1818.
- Shang, J. *et al.* (2020a). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117(21), pp. 11727-11734.
- Shang, J. *et al.* (2020b). Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, 581(7807), pp. 221-224.
- Siddiqi, H. K. e Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*, 39(5), pp. 405-407.
- Sidiq, Z. *et al.* (2020). Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. *Indian J Tuberc*, 67(4s), pp. S163-s166.

- Smith, D. L. *et al.* (2020). A Characteristic Chest Radiographic Pattern in the Setting of the COVID-19 Pandemic. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2(5), pp. e200280.
- Soriano Aguadero, I. *et al.* (2021). [Chest computed tomography findings in different phases of SARS-CoV-2 infection]. *Radiologia*, 63(3), pp. 218-227.
- Stohr, J. *et al.* (2022). Self-testing for the detection of SARS-CoV-2 infection with rapid antigen tests for people with suspected COVID-19 in the community. *Clin Microbiol Infect*, 28(5), pp. 695-700.
- Sun, Z. *et al.* (2020). A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 10(5), pp. 1058-1079.
- Tabatabaeizadeh, S. A. (2021). Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*, 26(1), pp. 1.
- Tajbakhsh, A. *et al.* (2021). COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 19(3), pp. 345-357.
- Tang, N. *et al.* (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*, 18(5), pp. 1094-1099.
- Tantuoyir, M. M. e Rezaei, N. (2021). Serological tests for COVID-19: Potential opportunities. *Cell Biol Int*, 45(4), pp. 740-748.
- Tay, M. Z. *et al.* (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*, 20(6), pp. 363-374.
- Torres-Castro, R. *et al.* (2021). Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*, 27(4), pp. 328-337.
- Vilar, J. *et al.* (2004). Radiology of bacterial pneumonia. *Eur J Radiol*, 51(2), pp. 102-113.
- Vitiello, A. *et al.* (2021). COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2. *Inflammopharmacology*, 29(5), pp. 1357-1360.
- Wang, D. *et al.* (2020a). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), pp. 1061-1069.
- Wang, M. Y. *et al.* (2020b). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*, 10, pp. 587269.
- Wong, H. Y. F. *et al.* (2020). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*, 296(2), pp. E72-e78.
- Wrapp, D. *et al.* (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), pp. 1260-1263.

Xu, X. *et al.* (2020a). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117(20), pp. 10970-10975.

Xu, X. *et al.* (2020b). Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 47(5), pp. 1275-1280.

Yang, X. *et al.* (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 8(5), pp. 475-481.

Yesudhas, D., Srivastava, A. e Gromiha, M. M. (2021). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 49(2), pp. 199-213.

Zhan, X., Liu, B. e Tong, Z. H. (2020). [Postinflammatory pulmonary fibrosis of COVID-19: the current status and perspective]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 43(9), pp. 728-732.

Zhao, F. *et al.* (2022). SARS-CoV-2 Infection and Lung Regeneration. *Clin Microbiol Rev*, 35(2), pp. e0018821.

Zhou, F. *et al.* (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), pp. 1054-1062.