



PREVENÇÃO DA COVID-19:

O QUE SABEMOS?

SARS-Cov-2

Um vírus novo

- **Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)**
- **causa a “Coronavirus Disease” - COVID-19**
- **1ºs casos identificados em pessoas com pneumonia em Wuhan, China, Dezembro 2019.**
- **Origem controversa. Origem provável natural, animal? Manipulação em laboratório?**
- **Transmitiu-se rapidamente entre pessoas a nível mundial, constituindo uma pandemia**
- **Variantes do vírus vêm sendo identificadas em várias partes do globo, com características de maior virulência**
- **Estirpe da África do Sul, do Reino Unido, de Manaus, da Índia, etc...**
- **Designações têm mudado. Actualmente**

SARS-Cov-2 Variantes

Dezembro, 2020,

SARS-CoV-2 variante **501Y.V1 (B.1.1.7)** no **UK**

SARS-CoV-2 variante **501Y.V2 (B.1.351)** na **África do Sul**

Both variants had a mutation (N501Y) in the receptor-binding domain of the spike protein that is reported to contribute to increased transmission,⁹ with estimates ranging between 40% and 70% for increased transmission.⁶

The 501Y.V2 variant has two additional mutations (E484K and K417N) in the spike protein that confer a potential immune escape to antibodies.¹⁰

*In a concerning development, another set of mutations (N501Y, E484K, and K417T) in a new P.1 (501Y.V3) lineage has been identified in **Manaus, Brazil.**¹¹*

Actualmente usam letras do alfabeto grego

A variante B.1.1.7, detectada pela primeira vez no Reino Unido, foi baptizada “Alpha”.

A B.1.351, com origem na África do Sul, passa a chamar-se “Beta”.

A P.1, identificada no Brasil, “Gamma”.

As sublinhagens B.1.617.1 e B.1.617.2 da variante B.1.617, com origem na Índia, foram designadas “Kappa” e “Delta”, respectivamente.

Covid-19

Introdução

- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2
- **SARS-CoV-2 attaches to its receptor of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) on the surface of host cells and then is internalized into host cells via enzymatic machineries.**
- This subsequently **stimulates immune response factors.**
- The **host-immune response and severity of COVID-19 vary** among individuals.
- **Genetic risk factors** for severe COVID-19 cases have been investigated

- COVID-19 presents a **broad spectrum of clinical manifestations**, ranging from **asymptomatic to severe** clinical course.

- It is considered a **systemic disease** involving the **respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, hematopoietic, immune and neurological systems**

- The **mortality rate** reported ranges between **1-7%**,

- **Respiratory failure, septic shock, multiorgan failure, and cardiac arrest** are considered **the leading causes of death.**

Covid-19

sintomas?

- Dores de cabeça
- Dores musculares
- Febre
- Tosse seca persistente
- Dor de garganta
- Falta de cheiro
- Secura extrema das mucosas, do nariz, garganta e vias respiratórias
- Dificuldade em respirar
- Fadiga
- Náusea, vômitos, diarreia
- Rash cutâneo
- “Pingo no nariz”, sintoma de nova variante
- Sintomas iniciam-se de 1 a 14 dias (a maioria ao 5º-6º dias) depois do contágio

Covid-19 - evolução

- Algumas pessoas não têm sintomas
- Muitas têm doença moderada
- A doença pode ser severa ou fatal
- Mortalidade geral ronda os 1-2%, maior em idosos e grupos de risco (diabetes, cancro, hipertensão, obesidade), maior nos internados em UCI
- A severidade está dependente de vários factores ainda não completamente esclarecidos
- Idade, carga viral, co-morbilidades, factores genéticos, variante do vírus podem interferir na gravidade da doença
- Sintomas arrastados após internamento, nomeadamente fadiga intensa, falta de ar, perturbações cognitivas, rash cutâneo,
- Covid Longo

Como se transmite?

- **Pessoa a pessoa**, maior risco no contacto **próximo (< 2 metros)**
- Em **espaços fechados e com pouca ventilação** a transmissão pode dar-se a **mais do que 2 metros**
- Transmite-se através de gotículas que se formam ao **falar, tossir, cantar, espirrar, expirar** com força
- Através de **gotículas de saliva infectadas**, que entram no nariz, boca, olhos,
- Pelo toque de objectos ou superfícies contaminadas. O contacto posterior com a face pode fazer entrar o vírus pela boca, nariz ou olhos
- Pessoas **infectadas, sem sintomas ou com sintomas mínimos**, podem espalhar a Covid-19
-
- Pessoas **vacinadas** podem ser portadoras de infecção e transmitir
- Animais de estimação - pessoas - animais de estimação

Fatores importantes de transmissão da COVID-19

O risco de transmissão aumenta com

- exposição a um nº acrescido de pessoas
 - em ambientes fechados,
 - aglomeração de pessoas
 - contacto físico entre pessoas
 - superfícies contaminadas
-
- O conhecimento dos sintomas pode prevenir a transmissão através do auto-isolamento profilático e distância social

Table 1 Summary of reported associations between human genes and COVID-19

| Gene(s) | Polymorphism(s) | Chromosome location | Reported COVID-19 associations | Reference(s) |
|---|---|---------------------|--|--------------|
| <i>ABO</i> | rs657152 | 9q34.2 | Higher risk of infection for blood group A vs. non-A (OR 1.45, 95% CI 1.20–1.75, $P = 1.48 \times 10^{-4}$) and lower risk of infection for blood group O vs. non-O (OR 0.65, 95% CI 0.53–0.79, $P = 1.06 \times 10^{-5}$) | [7, 38, 39] |
| <i>ACE2</i> | p.Arg514-Gly | Xp22.2 | Cardiovascular and pulmonary conditions in the African/African-American population by altering AGT-ACE2 pathway | [49] |
| <i>ApoE</i> | rs429358-C-C (e4e4) | 19q13.32 | Severe disease independently of pre-existing dementia, cardiovascular disease, and type 2 diabetes | [32] |
| <i>HLA</i> | B*46:01 and B*15:03 | 6p21.33 | Vulnerable to disease for <i>HLA-B*46:01</i> and cross-protective T cell-based immunity for <i>HLA-B*15:03</i> | [15] |
| <i>IFITM3</i> | rs12252-C/C | 11p15.5 | Mild-to-moderate disease requiring hospitalization | [35] |
| <i>SLC6A20</i> , <i>LZTFL1</i> , <i>CCR9</i> , <i>FYCO1</i> , <i>CXCR6</i> , <i>XCR1</i> | rs11385942-GA | 3p21.31 | Severe disease (respiratory failure) (OR 1.77, 95% CI 1.48–2.11, $P = 1.15 \times 10^{-10}$) | [7] |
| <i>TLR7</i> | g.12905756_12905759del and g.12906010G>T | Xp22.2 | Severe disease | [19] |
| <i>TMEM189</i> - <i>UBE2V1</i> | rs6020298-A | 20q13.13 | Severe disease | [17] |
| <i>TMPRSS2</i> | p.Val160Met (rs12329760) | 21q22.3 | Increased susceptibility to disease and for risk factors, e.g., cancer | [49] |

Ref Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity

Anastassopoulou et al. Human Genomics (2020) 14:40 <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00290-4>

Diagnóstico

O diagnóstico pode incluir Rx e TAC em caso de pneumonia

Os testes laboratoriais

- PCR
- Anticorpos
- Antígeno

Tratamento

- Tem mudado desde o início da pandemia, com “golpes de face”, nomeadamente no que se refere aos corticóides, e à medida que se conhece melhor a doença.
- Muitos dos estragos feitos pela doença estão dependentes da reacção imunológica e inflamatória do hospedeiro, simulando um síndrome de activação dos macrófagos
- Tratamento sintomático em casos leves a moderados
- Tratamento precoce com Ivermectina, um antiparasitário que reduz a replicação viral in vitro, tem sido aplicado em vários países e recomendado oficialmente em alguns como a Índia e Japão. Está a ser avaliado em meta-análises e trials em vários países, incluindo o UK
- Tratamento simultâneo com antibióticos em casos de co-infecção bacteriana
- Internados com pneumonia grave têm respondido bem ao recente protocolo MATH (Metilprednisolona, Ácido ascórbico (Vit C), Tiamina (Vit B1), Heparina)

Evolução dos tratamentos e medidas

- Errática ao longo da pandemia
- Grande desorientação da OMS, DGS e governos de todo o mundo
- Contradições quer na prevenção, na fase inicial da infecção e também nos internamentos
- Politização das terapêuticas nos EUA e Brasil com os respectivos presidentes, com prejuízo da clínica e dos doentes
-

Novas Variantes

The recent emergence of SARS-CoV-2 variants, after a period of relative viral genetic stability, is a **cause for concern** since **multiple new escape variants could emerge in future and lead to severe epidemic rebound**, as seen...

Quanto maior for a transmissão, maior a probabilidade de aparecerem variantes.

A pandemia terminaria se houvesse **vacinas eficazes contra os vírus que estão em circulação**, distribuídas por todo o mundo, para não deixar focos.

A mobilidade das populações a nível mundial facilita a disseminação das novas variantes

Mesmo que os países de alta renda imunizem as suas populações, se nos demais permanecer a transmissão, ficarão vulneráveis às variantes, que se desenvolverão, e para as quais as vacinas administradas podem não conferir protecção.

A reformulação das vacinas para novas variantes não resolverá o problema, se a administração global das vacinas não for simultânea ou pouco espaçada no tempo.

A vacinação de crianças é um tema altamente polémico pela fase experimental em que as vacinas estão.

Vacinas protegem contra variantes?

Estudos *in vitro* apontam para menor capacidade de neutralização.

“In December, 2020, an unexpected rise in reported COVID-19 cases was attributed to the emergence of the new SARS-CoV-2 variants 501Y.V1 (B.1.1.7) in the UK and 501Y.V2 (B.1.351) in South Africa.[6](#), [7](#)

In South Africa, high transmission in the context of high population immunity[8](#) may have favoured the emergence and subsequent spread of the variant.

*Both variants had a mutation (N501Y) in the receptor-binding domain of the spike protein that is reported to contribute to increased transmission,[9](#) with estimates ranging between [6](#) The 501Y.V2 variant has two additional mutations (E484K and K417N) in the spike protein that confer a potential immune escape to antibodies.[10](#) In a concerning development, another set of mutations (N501Y, E484K, and K417T) in a new P.1 (501Y.V3) lineage has been identified in Manaus, Brazil.[11](#) (*Lancet*. 2021 13-19 March; 397(10278): 952–954.)*

Moreover, preliminary clinical trial results of ChAdOx1 nCoV-19 showed 74% efficacy in the UK[3](#) but only 22% in South Africa,[13](#) whereas NVX-CoV2373, a protein-based COVID-19 vaccine, showed 89% efficacy in the UK but only 49% efficacy in South Africa, where the 501Y.V2 variant predominates.[14](#) Similarly, differences in vaccine efficacy in the USA and South Africa (72% vs 57%) were reported for the Ad26COV2.S COVID-19 vaccine.[15](#)

More encouragingly, 85% protection against severe COVID-19 has been reported for the Ad26COV2.S vaccine in South Africa, although we do not know the precision around the estimate provided in the press release.[16](#) “

(SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic, www.thelancet.com Vol 397 March 13, 2021)

Eficácia das vacinas

Medidas a implementar

Priorities to address new SARS-CoV-2 variants

- • **Continue to suppress and push to eliminate SARS-CoV-2 while rolling out COVID-19 vaccines**
- • **Improve surveillance of SARS-CoV-2 variants through global sequencing and sharing of variant-specific PCR primers**
- • **Create a central repository of samples of sera and cells from individuals with past infection or past immunisation with available COVID-19 vaccines for seroneutralisation and cellular immunity functional testing against newly discovered variants**
This repository could release regular advisories to provide guidance on a minimum set of epitopes to be included in new COVID-19 vaccines.
- • **Produce COVID-19 vaccines reactively and adapt them to newly emerging lineages**
- • **Ensure global access, availability, and affordability of COVID-19 vaccines to ensure no countries are left behind**

(Ref: SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic [Lancet](#). 2021 13-19 March; 397(10278): 952–954).

Vacinas protegem contra variantes? Re-infeções

- Crescem o número de reports de re-infeções, sobretudo para variantes novas
- Crescem também o número de reports de infectados pós vacinação quer com uma quer com duas doses
- A protecção contra variantes será parcial. A % de protecção é incerta
- A protecção será sobretudo para doença grave e internamentos de doentes graves

Polémicas

- Vacinação de infectados - faz sentido? Há argumentos contraditórios.
- Há quem afirme que as vacinas dão imunidade mais forte e duradoura do que a da infecção natural, há quem defenda o contrário.
- A verdade é que vacinar infectados não é prática para as demais doenças

*While more than 90% of the people infected with COVID-19 have **protective immunity** for at least six months after infection[3,4], the response **varies a lot** between different people. Asymptomatic infections generally produce lower antibody levels than symptomatic ones, and over 5% of infected individuals don't maintain protective immunity[4,5]. In these cases, previously infected individuals remain **susceptible to reinfection**, which is rare but can occur[6]*

Não podemos esquecer que todas as conclusões assentam em testes que são desde o início pouco fiáveis (qualquer que seja a justificação dada para essa baixa fiabilidade (p. Exemplo, 40% falsos negativos nos testes PCR), desde a colheita, condições de transporte, à confecção dos testes laboratoriais)

Impacto das variantes na estratégia vacinal

If confirmed, a vaccine strategy targeting first those at risk of severe COVID-19 might therefore still be effective even in the presence of variants.

Estratégias

- Retardar o pico da pandemia
- Com medidas de prevenção não farmacológicas, o pico atrasa, permitindo a resposta do sistema de saúde

Lições da pandemia

This pandemic is a reminder to high-income countries that infectious diseases have a tremendous impact on economies and lives,

A Biosegurança em laboratórios é fundamental e deve ser melhorada

A investigação com agentes biológicos deve ser monitorizada e controlada tal como nas armas nucleares

Os surtos devem ser rapidamente controlados pelos serviços de saúde de cada País para evitar a sua globalização