

COVID-19

INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, os coronavírus (CoVs) têm sido associados a surtos significativos de doenças na Ásia Oriental e no Médio Oriente. A síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Médio Oriente (MERS) começaram a surgir em 2002 e 2012, respetivamente. Recentemente, um novo coronavírus, sever de síndrome respiratório agudo, coronavírus 2 (SARS-CoV-2), provocando a doença do coronavírus 2019 (COVID-19), surgiu no final de 2019, e colocou uma ameaça global para a saúde, provocando uma pandemia contínua em muitos países e territórios (1).

Os trabalhadores de saúde em todo o mundo estão actualmente a fazer esforços para controlar novos surtos de doença causados pelo romance CoV (originalmente nomeado 2019-nCoV), que foi identificado pela primeira vez na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, a 12 de dezembro de 2019. A 11 de fevereiro de 2020, o mundo A Organização de Saúde (OMS) anunciou que a designação oficial para que a atual doença associada à CoV fosse COVID-19, provocada pelo SARS-CoV-2. Verificou-se que o principal aglomerado de doentes estava ligado ao Mercado de Marisco do Sul da China do Sul da China em Wuhan (2).

Os CoV pertencem à família Coronaviridae (subfamília Coronavirinae), cujos membros infectam uma ampla

O SI trimérico localiza-se no topo do talo trimérico S2 (45). Recentemente, a análise estrutural das proteínas S do COVID-19 revelaram 27 substitutos de 27 aminoácidos dentro de um estiramento de 1.273 aminoácidos (16). Seis substituições estão localizadas no RBD (aminoácidos 375 a 528), enquanto quatro substituições estão no RBM no CTD do domínio SI (16). É de salientar que nenhuma alteração de aminoácidos é observada no RBM, que se liga diretamente ao receptor enzima-2 (ACE2) da angiotensina conversor no SARS-CoV (16, 46). Atualmente, a principal ênfase em saber quantas diferenças seriam necessárias para alterar o tropismo do hospedeiro. A comparação de sequências revelou 17 alterações não sinónimas entre a sequência inicial do SARS-CoV-2 e os isolados posteriores do SARS-CoV. As alterações foram encontradas espalhadas pelo genoma do vírus, com nove substituições no ORF1ab, ORF8 (4 substituições), o gene de pico (3 substituições) e ORF7a (substituições únicas) (4). Notavelmente, as mesmas alterações não sinónimos foram encontradas num cluster familiar, indicando que a evolução viral aconteceu durante a transmissão pessoa-to-pessoa (4, 47). Tais eventos de evolução adaptativa são frequentes e constituem um processo constantemente contínuo quando o vírus se espalha entre novos hospedeiros (47). Embora não ocorram alterações funcionais no vírus associado a esta evolução adaptativa, a monitorização estreita do viral

a ausência desta proteína está relacionada com a virulência alterada de coronavírus devido a alterações na morfologia e tropismo (54). A proteína E é constituída por três domínios, nomeadamente, um pequeno terminal amino-hidrófilo, um grande domínio transmembranar hidrofóbico e um domínio C-terminal eficiente (51). A proteína S SARS -CoV-2 revela uma constituição de aminoácidos semelhante sem qualquer substituição (16).

N Proteína

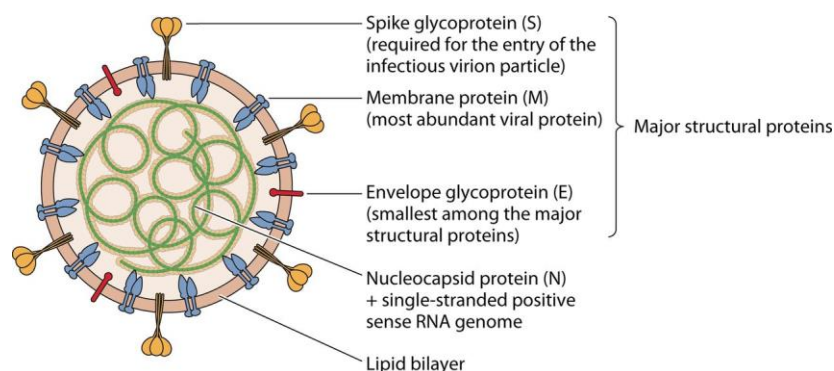
A proteína N do coronavírus é multifuncional. Entre as diversas funções, desempenha um papel na formação de complexos com o genoma viral, as instalações da interacção da proteína M necessárias durante o conjunto do vírion e aumentam a eficiência de transcrição do vírus (55, 56). Contém três domínios altamente conservados e distintos, nomeadamente um NTD, um domínio de ligação ao RNA ou uma região de ligação (LKR), e um CTD (57). O NTD liga-se à extremidade 3' do genoma viral, talvez através de interações electrostáticas, e é altamente divergente tanto em comprimento como em sequência (58). O LKR carregado é rico em serina e arginina e é também conhecido como domínio SR (serina e arginina) (59). O LKR é capaz de interacção directa com a interacção de RNA in vitro e é responsável pela sinalização celular (60, 61). Também modula a resposta antiviral do hospedeiro trabalhando como antagonista para o interferão

nsps e proteínas acessórias

Para além das importantes proteínas estruturais, o genoma SARS-CoV-2 contém 15 nsps, nsp1 a nsp10 e nsp12 a nsp16 e 8 proteínas acessórias (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 9b e ORF14) (16). Todas estas proteínas desempenham um papel específico na replicação viral (27). Ao contrário das proteínas acessórias do SARS-CoV, o SARS-CoV-2 não contém proteína 8a e tem uma proteína 3b mais curta e 3b mais curta (16). As proteínas acessórias nsp7, nsp13, envelope, matriz e p6 e 8b não foram detetadas com quaisquer substituições de aminoácidos em comparação com as sequências de outros coronavírus (16).

A estrutura do vírus do SARS-CoV-2 está representada em

Figura 2.



Estrutura do vírus FIG 2 SARS-CoV-2.

Inicialmente, o epicentro da pandemia do SARS-CoV-2 foi a China, que reportou um número significativo de mortes associadas ao COVID-19, com 84.458 casos confirmados por laboratório e 4.644 mortes em 13 de maio de 2020 (Fig. 4). Em 13 de maio de 2020, foram reportados casos confirmados do SARS-CoV-2 em mais de 210 países separados da China (Fig. 3 e 4) (Relatório de Situação da OMS 114) (25, 64). O COVID-19 tem sido relatado em todos os continentes, exceto na Antártida. Durante muitas semanas, a Itália foi o foco de preocupações em relação ao grande número de casos, com 221.216 casos e 30.911 mortes, mas agora, os Estados Unidos são o país com o maior número de casos, 1.322.054 e 79.634 mortes. Agora, o Reino Unido tem ainda mais casos (226, 4671) e mortes (32, 692) do que a Itália. Uma web da John Hopkins University plataforma forneceu atualizações diárias sobre a epidemiologia básica do COVID-19 surto

O COVID-19 foi também confirmado num navio de cruzeiro, chamado Diamond Princess, quarentenado em águas japonesas (Port of Yokohama), bem como noutros navios de cruzeiro em todo o mundo (239) (239) (Fig.3). Os eventos significativos do surto do vírus SARS-CoV-2/COVID-19 que ocorrem desde 8 de Dezembro de 2019 são apresentados como um cronograma em Fig. 5.

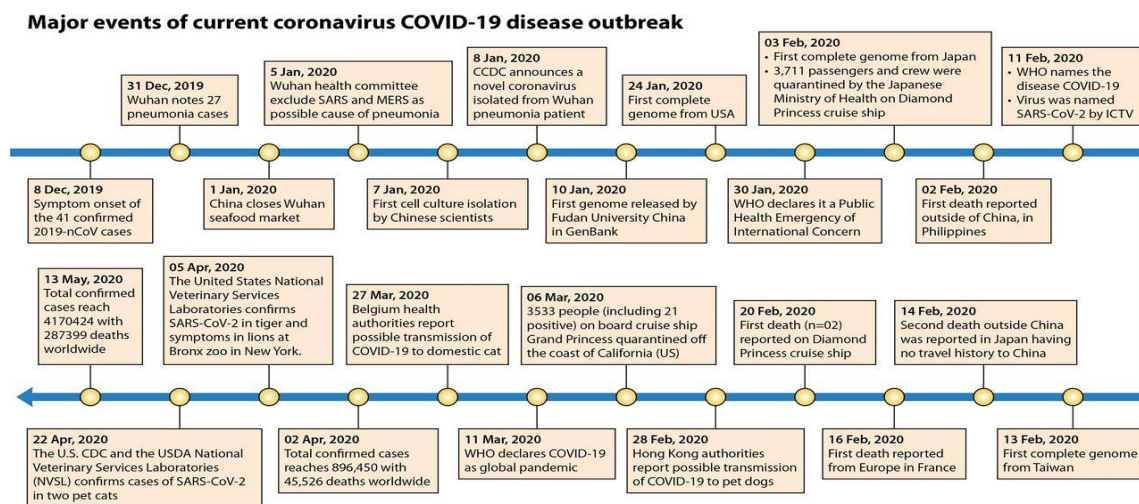


FIG 5

Linha de tempo que representa os acontecimentos significativos que ocorreram durante o SARS-CoV-2 Surto de vírus 2/COVID-19. A linha do tempo descreve os acontecimentos significativos durante o atual surto SARS-CoV-2, de 8 de dezembro de 2019 a 13 de maio de 2020.

No início, a China experimentou a maior parte do ónus associado ao COVID-19 sob a forma de morbidade e mortalidade da doença (65), mas ao longo do tempo a ameaça COVID-19 mudou-se para a Europa, particularmente a Itália e a Espanha, e agora os Estados Unidos têm o maior número de casos confirmados

outro estudo, verificou-se que o número reprodutivo médio de COVID-19 é de 3,28, o que é significativamente superior à estimativa inicial da OMS de 1,4 a 2,5 (77). É muito cedo para obter o valor exato de R_0 , uma vez que existe a possibilidade de enviesamento devido a dados insuficientes. O valor de R_0 mais elevado é indicativo do potencial mais significativo da transmissão SARS-CoV-19 numa população suscetível. Esta não é a primeira vez em que as práticas culinárias da China foram responsabilizadas pela origem da nova infeção por coronavírus em humanos. Anteriormente, os animais presentes no mercado liveanimal foram identificados como os hospedeiros intermédios do surto do SARS na China (78). Verificou-se que várias espécies de vida selvagem albergam estirpes de coronavírus potencialmente evoluindo que podem superar a barreira das espécies (79). Um dos princípios principais da cultura alimentar chinês é que os animais abatidos vivos são considerados mais nutritivos (5).

Após 4 meses de luta que durou de dezembro de 2019 a março de 2020, a situação COVID-19 parece agora sob controlo na China. Os mercados de animais húmidos reabriram e as pessoas começaram a comprar morcegos, cães, gatos, pássaros, escorpiões, texugos, coelhos, pangolim (anteantes escamoso), vivas, sopa de civete de palmeira, aves, hamsters, tartarugas, patinhos, peixes Siamês crocodilos e outros

como um receptor de entrada enquanto exibia um RBD semelhante ao do SARS-CoV (17, 87, 254, 255). Vários países forneceram recomendações ao seu povo que viaja para a China (88, 89). Em comparação com os surtos anteriores de coronavírus causados pelo SARS-CoV e pelo MERS-CoV, a eficiência da transmissão humana-tohumana SARS-CoV-2 foi considerada menor. Esta suposição baseou-se na descoberta de que os profissionais de saúde foram afetados menos do que foram nos surtos anteriores de coronavírus fatais (2). Os eventos de superpresificação são considerados o principal culpado para a extensa transmissão de SARS e MERS (90, 91). Quase metade dos casos MERS-CoV reportados na Arábia Saudita são de origem secundária que ocorreram através do contacto com indivíduos assintomáticos ou sintomáticos infectados através da transmissão humana a humano (92). A ocorrência de eventos de superprestação no surto COVID-19 não pode ser descartada até que a sua possibilidade seja avaliada. Tal como o SARS e o MERS, o COVID-19 pode também infetar o trato respiratório inferior, com sintomas mais suaves (27). O número básico de reprodução de COVID-19 foi encontrado no intervalo de 2,8 a 3,3 com base em relatórios em tempo real e 3,2 a 3,9 com base em casos infectados previstos (84).

a rota justifica a introdução dos resultados negativos dos testes de ácido nucleico viral negativo como um dos critérios adicionais de descarga em casos de COVID-19 confirmados em laboratório (326).

A pandémica COVID-19 não tem quaisquer fatores novos, para além do agente patogénico geneticamente único e de um reservatório adicional possível. A causa e o resultado futuro provável são apenas repetições das nossas interações anteriores com coronavírus fatais. A única diferença é o tempo de ocorrência e a distinção genética do agente patogénico envolvido. As mutações sobre o RBD dos CoVs facilitaram a sua capacidade de infectar os mais novos hospedeiros, expandindo assim o seu alcance a todos os cantos do mundo (85). Esta é uma ameaça potencial para a saúde dos animais e dos humanos. Estudos avançados utilizando a reconstrução filogeográfica bayesiana identificaram a origem mais provável do SARS-CoV-2 como o coronavírus semelhante ao SARS, circulando na família de batimentos *Rhinolophus* (86).

A análise filogenética de 10 sequências de genoma inteiro de SARS-CoV-2 mostrou que estão relacionadas com dois CoVs de origem bat, nomeadamente, bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21, que foram reportados durante 2018 na China (17) . Foi reportado que o SARS-CoV-2 foi confirmado como tendo utilizado o ACE2 como receptor de entrada ao mesmo tempo que exibia um RBD semelhante

febre, tosse e expetoração (83). Consequentemente, os médicos devem estar à procura da possível ocorrência de manifestações clínicas atípicas para evitar a possibilidade de um diagnóstico perdido. A capacidade inicial de transmissão do SARS-CoV-2 foi considerada semelhante ou ligeiramente superior à do SARS-CoV, refletindo que poderia ser controlado apesar da transmissibilidade moderada a elevada (84).

O aumento dos relatórios de SARS-CoV-2 nos esgotos e águas residuais justifica a necessidade de investigação adicional devido à possibilidade de transmissão fecal-oral. O SARS-CoV-2 presente em compartimentos ambientais, como o solo e a água, acabará finalmente em águas residuais e lamas de esgoto de estações de tratamento (328). Por conseguinte, temos de reavaliar que os procedimentos atuais de tratamento de águas residuais e de esgotos e introduzem técnicas avançadas que são específicas e eficazes contra o SARS-CoV-2. Como existe uma eliminação ativa do SARS-CoV-2 nas fezes, a prevalência de infeções numa grande população pode ser estudada utilizando epidemiologia baseada em águas residuais. Recentemente, foi utilizada a PCR quantitativa quantitativa reversa (RT-qPCR) para enumerar as cópias do RNA SARS-CoV-2 concentrado a partir de águas residuais recolhidas de uma estação de tratamento de águas residuais (327). Os números de cópias de RNA viral calculados determinam o número de indivíduos infectados.

O mundo inteiro sofre de novos SARS-CoV-2, com mais de 4.170.424 casos e 287.399 mortes em todo o mundo. Existe uma necessidade urgente de uma campanha internacional racional contra as práticas alimentares pouco saudáveis da China para encorajar os vendedores a aumentar as práticas alimentares higiênicas ou a fechar os mercados húmidos de animais grosseiros. É necessário modificar as políticas alimentares a nível nacional e internacional para evitar novas ameaças de vida e consequências económicas de qualquer pandemia emergente ou reemergente devido à interação animal-humana próxima (285).

Embora indivíduos de todas as idades e sexos sejam suscetíveis ao COVID-19, os idosos com doenças crónicas subjacentes têm maior probabilidade de se tornarem gravemente infectados (80). Recentemente, verificou-se também que os indivíduos com infeção assintomática atuam como fonte de infeção para indivíduos suscetíveis (81). Tanto os doentes assintomáticos como os sintomáticos segregam cargas virais semelhantes, o que indica que a capacidade de transmissão dos doentes assintomáticos ou minimamente sintomáticos é muito elevada. Assim, a transmissão SARS-CoV-2 pode acontecer no início do decurso da infeção (82). As manifestações clínicas atípicas também foram reportadas no COVID-19, no qual o único sintoma de relatórios foi a fadiga. Estes doentes podem não ter sinais respiratórios, como a tosse, a febre e o expetoração (83).

Consequentemente, os médicos tartarugas, patos, peixes, crocodilos siameses e outros animais carnes sem medo do COVID-19. O governo chinês está a encorajar as pessoas a sentirem que podem regressar à Normalidade. No entanto, isto pode ser um risco, pois foi referido em avisos que as pessoas devem evitar o contacto com os animais mortos, tanto quanto possível, uma vez que o SARS-CoV-2 mostrou repercussões zoonóticas. Além disso, não podemos descartar a possibilidade de novas mutações no mesmo vírus estarem intimamente relacionadas com o contacto com animais e humanos no mercado (284). Em Janeiro de 2020, a China impôs uma proibição temporária à venda de animais vivos em mercados húmidos. No entanto, agora centenas destes mercados húmidos foram reabertos sem otimizar as práticas padrão de segurança alimentar e saneamento (286).

Sendo a China o país mais povoado do mundo e devido às suas políticas nacionais e internacionais de exportação de alimentos, o mundo inteiro enfrenta agora a ameaça do COVID-19, incluindo a própria China. Os mercados húmidos de animais vivos mortos não mantêm uma prática higiénica alimentar rigorosa. Os salpicos frescos estão presentes em todo o lado, no chão e no tampo de mesa, e tais costumes alimentares podem encorajar muitos agentes patogénicos a adaptarem-se, mutarem e saltar a barreira das espécies. Como resultado, o mundo inteiro está a sofrer de Novel SARS-CoV-2SARS-CoV-2.

Com mais do que, Da experiência com vários surtos associados a vírus emergentes conhecidos, a maior patogenicidade de um vírus está frequentemente associada a uma menor transmissibilidade. Em comparação com os vírus emergentes como o vírus Ebola, o H7N9 avian, o SARS-CoV e o MERS-CoV, o SARS-CoV-2 tem patogenicidade relativamente menor e transmissibilidade moderada (15). O risco de morte entre indivíduos infectados com COVID-19 foi calculado através do risco de fatalidade da infecção (IFR). Verificou-se que o IFR está no intervalo de 0,3% a 0,6%, o que é comparável à de uma pandemia anterior da gripe asiática (1957 a 1958) (73, 277).

Notavelmente, a reanálise da curva pandémica COVID-19 do aglomerado inicial de casos apontado para uma considerável transmissão humana a humana. Opino-se que o histórico de exposição do SARS-CoV-2 no mercado de marisco de Wuhan teve origem na transmissão humana-a-humana, em vez da transmissão animal para humana (74); no entanto, à luz da repercussão zoonótica no COVID-19, é demasiado cedo para endossar totalmente esta ideia (1). Após a infeção inicial, a transmissão humana a humana foi observada com uma estimativa de número de reprodução preliminar (R_0) de 1,4 a 2,5 (70, 75), e recentemente é estimado em 2,24 a 3,58 (76).

Num outro estudo, o número reprodutivo médio de possível origem do SARS-CoV-2 e o primeiro modo de transmissão da doença ainda não foram identificados (70). A análise do aglomerado inicial de infeções sugere que os indivíduos infectados tinham um ponto de exposição comum, um mercado de marisco em Wuhan, província de Hubei, China (Fig.6). Os restaurantes deste mercado são conhecidos por fornecer diferentes tipos de animais selvagens para consumo humano (71). O mercado de marisco do Sul da China Huanan também vende animais vivos, como aves, morcegos, cobras e marmotas (72). Este pode ser o ponto em que a transmissão zoonótica (animal-a-humano) ocorreu (71). Embora o SARS-CoV-2 tenha sido acusado de ter origem num hospedeiro animal (origem zoonótica) com uma transmissão adicional de humano para humano (Fig. 6), a probabilidade de transmissão de origem alimentar deve ser descartada com investigações adicionais, uma vez que é uma possibilidade latente (1). Além disso, outras rotas potenciais e esperadas estariam associadas à transmissão, como noutros vírus respiratórios, por contacto direto, como por exemplo agitar as mãos contaminadas, ou por contacto direto com superfícies contaminadas (fig. 6). Ainda assim, se a transfusão de sangue e o transplante de órgãos (276), bem como as rotas transplacentais e perinatais, são possíveis rotas para a transmissão SARS-CoV-2 necessitam de ser determinadas (Fig.6).

O SARS-CoV-2 recentemente emergido é um coronavírus do grupo 2B (2). As sequências do genoma do SARS-CoV-2 obtidas a partir de doentes partilham semelhanças de sequência de 79,5% com a sequência do SARS-CoV (63).

Em 13 de maio de 2020, um total de 4.170.424 casos confirmados de COVID-19 (com 287.399 mortes) foram reportadas em mais de 210 países afetados em todo o mundo (Relatório de Situação da OMS 114)

e mortes. Os surtos COVID-19 também foram associados a graves impactos económicos a nível global devido à interrupção súbita do comércio e das cadeias de abastecimento global que obrigaram as empresas multinacionais a tomar decisões que levaram a perdas económicas significativas (66). O recente aumento do número de confirmados doentes gravemente doentes com COVID-19 já ultrapassaram os cuidados intensivos fornecimentos, limitando os serviços de cuidados intensivos a apenas uma pequena parte dos doentes críticos (67). Isto também pode ter contribuído para o aumento da taxa de fatalidade do caso observado no surto COVID-19.

Ponto de vista na transmissão, espalhamento e emergência SARS-CoV-2

O novo coronavírus foi identificado em 1 mês (28 dias) do surto. Isto é impressionantemente rápido em comparação com o tempo necessário para identificar o SARS-CoV reportado em Foshan, província de Guangdong, China (125 dias) (68). Imediatamente após a confirmação da etiologia viral, os virologistas chineses libertaram rapidamente a sequência genómica do SARS-CoV-2, que desempenhou um papel crucial no controlo da propagação deste novo coronavírus recém-chegado a outras partes do mundo (69). A possível origem do SARS-CoV-2 e o primeiro modo de

Avaliámos a semelhança da percentagem de nucleótidos utilizando o programa de software MegAlign, onde a semelhança entre os novos isolados SARS-CoV-2 estava na gama de **99,4% a 100%**. Entre as outras sequências de CoV de Sarbecovírus, as novas sequências SARS-CoV-2 revelaram a maior semelhança com o bat-SL-CoV, sendo que a percentagem de identidade de nucleótidos varia entre **88,12 e 89,65%**. Entretanto, os SARS-CoV anteriormente referidos mostraram **70,6 a 74,9%** semelhança com o SARS-CoV-2 ao nível do nucleótido. Além disso, a semelhança percentual de nucleótidos foi **55,4%, 45,5%** para **47,9%, 46,2% a 46,6%, e 45,0% a 46,3%** para os outros quatro subgéneros, nomeadamente, **Hibecovírus, Nobecovírus, Merbecovírus e Embecovírus**, respetivamente. O índice percentual de similaridade dos isolados de surtos de corrente indica uma relação próxima entre os isolados SARS-CoV-2 e o bat-SL-CoV, indicando uma origem comum. No entanto, são necessárias evidências específicas baseadas em análises genómicas adicionais dos isolados atuais dos isolados atuais para tirar quaisquer conclusões, embora tenha sido verificado que o actual romance isolados SARS-CoV-2 atuais pertencem ao subgénero Sarbecovírus na diversidade de beta-coronavírus. O seu possível antepassado foi colocado a hipótese de ser de estirpes de CoV de morcegos, onde os morcegos poderiam ter desempenhado um papel crucial na alberga esta classe de vírus.

Avaliámos a semelhança da percentagem de nucleótidos utilizando o programa de software MegAlign, onde a semelhança entre os novos isolados SARS-CoV-2 estava na gama de **99,4% a 100%**. Entre as outras sequências de CoV de Sarbecovírus, as novas sequências SARS-CoV-2 revelaram a maior semelhança com o bat-SL-CoV, sendo que a percentagem de identidade de nucleótidos varia entre **88,12 a 89,65%**. Entretanto, os SARS-CoV anteriormente referidos mostraram **70,6 a 74,9%** semelhança com o SARS-CoV-2 ao nível do nucleótido. Além disso, a semelhança percentual de nucleótidos foi **55,4%, 45,5%** para **47,9%, 46,2% a 46,6%, e 45,0% a 46,3%** para os outros quatro subgéneros, nomeadamente, **Hibecovírus, Nobecovírus, Merbecovírus e Embecovírus**, respetivamente. O índice percentual de similaridade dos isolados de surtos de corrente indica uma relação próxima entre os isolados SARS-CoV-2 e o bat-SL-CoV, indicando uma origem comum. No entanto, são necessárias evidências específicas baseadas em análises genómicas adicionais dos isolados atuais dos isolados atuais para tirar quaisquer conclusões, embora tenha sido verificado que o actual romance isolados SARS-CoV-2 atuais pertencem ao subgénero Sarbecovírus na diversidade de beta-coronavírus. O seu possível antepassado foi colocado a hipótese de ser de estirpes de CoV de morcegos, onde os morcegos poderiam ter desempenhado um papel crucial na alberga esta classe de vírus.

N Proteína

A proteína N do coronavírus é multifuncional. Entre as diversas funções, desempenha um papel na formação de complexos com o genoma viral, facilita a interação da proteína M necessária durante a montagem do vírion e aumenta a eficiência de transcrição do vírus (55, 56). Contém três domínios altamente conservados e distintos, nomeadamente um NTD, um domínio de ligação ao RNA ou uma região de ligação (LKR), e um CTD (57). O NTD liga-se à extremidade 3' do genoma viral, talvez através de interações electrostáticas, e é altamente divergente tanto em comprimento como em sequência (58). O LKR carregado é rico em serina e arginina e é também conhecido como domínio SR (serina e arginina) (59).

O LKR é capaz de interação directa com a interação de RNA in vitro e é responsável pela sinalização celular (60, 61). Também modula a resposta antiviral do hospedeiro trabalhando como antagonista para a interferência do interferão (IFN) e (RNA) (62). Em comparação com o do SARS-CoV, a proteína N do SARS-CoV-2 possui cinco mutações de aminoácidos, onde dois estão na região intrinsecamente dispersa (IDR; posições 25 e 26), uma de cada uma na DNT (posição 103), LKR (posição 217) e CTD (posição 334) (16).

nsps e proteínas acessórias

evolução adaptativa, monitorização estreita das mutações virais que ocorrem durante A transmissão subsequente de humano para humano é justificada.

M Proteína

A proteína M é a proteína viral mais abundante presente na partícula do vírion, dando uma forma definida ao envelope viral (48). Liga-se ao nucleocapsídeo e atua como um organizador central do conjunto de coronavírus (49). As proteínas M de coronavírus são altamente diversificadas no conteúdo de aminoácidos, mas mantêm a semelhança estrutural global dentro de diferentes géneros (50). A proteína M tem três domínios trans-membrana, flanqueados por um curto terminal amino fora do vírion e um longo término carboxiado no interior do vírion (50). No geral, a estrutura viral é mantida pela interação MM. É de salientar que a proteína M do SARS-CoV-2 não possui uma substituição de aminoácidos em comparação com a do SARS-CoV (16).

E Proteína

A proteína E de coronavírus é a mais enigmática e mais pequena das principais proteínas estruturais (51). desempenha um papel multifuncional na patogénese, montagem e libertação do vírus (52). É um pequeno polipeptídeo integral de membrana que atua como uma vioporina (canal de iões) (53).

A proteína S de ativação ou coronavírus é uma proteína transmembranada viral de classe 1 grande e multifuncional. O tamanho desta proteína S abundante varia entre 1.160 aminoácidos (VII, vírus da bronquite infecciosa, em aves) a 1.400 aminoácidos (FCoV, coronavírus felino) (43). Está num trímero na superfície do virião, dando ao vírion uma coroa ou um aspeto semelhante a uma coroa. Funcionalmente é necessário para a entrada das partículas infecciosas dos vírions na célula através da interação com vários receptores celulares do hospedeiro (44).

Além disso, atua como um factor crítico para os tecidos tropismo e a determinação da gama de hospedeiros (45). Notavelmente, a proteína S é uma das proteínas imunodominantes vitais de CoVs capazes de induzir respostas imunitárias do hospedeiro (45). Os ectodomínios em todas as proteínas S CoVs têm organizações de domínio semelhante, divididas em duas subunidades, S1 e S2 (43). O primeiro, S1, ajuda na ligação do recetor do hospedeiro, enquanto o segundo, S2, é responsável pela fusão. O primeiro (S1) está dividido em dois subdomínios, nomeadamente o domínio N-terminal (NTD) e o domínio C-terminal (CTD). Ambos os subdomínios atuam como domínios de ligação aos recetores, interagindo eficientemente com vários recetores de hospedeiros (45). O CTD S1 contém o motivo de ligação ao recetor (RBM). Em cada proteína de pico de coronavírus, o açafião S1 localiza-se na parte superior do açafião S2.

Os gatos e os camelos, respetivamente, atuam como hosts amplificador (40, 41).

Os genomas e subgenomas do coronavírus codificam seis ORFs (31). A maior parte da extremidade 5' é ocupada pelo ORF1a/b, que produz 16 nsps. As duas poliproteínas, pp 1a e pp 1ab, são inicialmente produzidas a partir de ORF1a/b por um frameshift -1 entre ORF1a e ORF1b (32). As proteases codificadas pelo vírus clivam as poliproteínas em indivíduos nsps (protease principal [Mpro], protease semelhante à quimotripsina [3CLpro] e proteases semelhantes à papaína [PLPs]) (42). O SARS-CoV-2 também codifica estes nsps, e as suas funções foram elucidadas recentemente (31). Notável, uma diferença entre o SARS-CoV-2 e outros CoVs é a identificação de uma nova proteína suposta curta dentro da banda ORF3, uma proteína secretada com uma hélice alfa e uma folha beta com seis fios codificados pelo ORF8 (31).

Os coronavírus codificam quatro proteínas estruturais principais, nomeadamente, pico (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N), que são descritos em detalhe abaixo.

S Glicoproteína

A proteína S de coronavírus é uma proteína transmembranar viral de classe 1 grande e multifuncional. O tamanho deste baseado na caracterização molecular, o SARS-CoV-2 é considerado um novo Beta-coronavírus pertencente ao subgênero Sarbecovírus (3). Alguns outros vírus zoonóticos críticos (CoV relacionado com o MERS e CoV relacionados com SARS) pertencem ao mesmo gênero. No entanto, o SARS-CoV-2 foi identificado como um vírus distinta com base na identidade percentual com outros Beta-coronavírus; quadro de leitura aberto conservado 1a/b (ORF1a/b) está abaixo **90%** identidade (3). Um geral **80%** a identidade de nucleótidos foi observada entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV original, juntamente com **89%** identidade com CoVs de morcegos relacionados com o ZC45 e ZXC21 SARS (2, 31, 36). Adicionalmente, **82%** identidade foi observada entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV Tor2 humano e o SARS-COV BJ01 2003 humano (31). Uma identidade de sequência de apenas **51,8%** foi observado entre o CoV relacionado com o MERS e o SARS-COV-2 recentemente emergido (37). A análise filogenética dos genes estruturais revelou também que o SARS-CoV-2 está mais próximo do CoV relacionado com o SARS bat. Portanto, o SARS-CoV-2 pode ter origem em morcegos, enquanto outros hospedeiros amplificador podem ter desempenhado um papel na transmissão de doenças para os humanos (31). É de salientar que os outros dois CoVs zoonóticos (CoV relacionados com o MERS e CoV relacionados com o SARS) também tiveram origem em morcegos (38, 39). No entanto, para SARS e MERS, civeta

circundado com um envelope contendo nucleocapsídeo viral. O nucleocapsídeo nos CoVs está organizado em simetria helicoidal, que reflete um atributo atípico nos vírus do RNA de sensação Positiva (30). As micrografias eletrônicas do SARS-CoV-2 revelaram um contorno esférico divergente com algum grau de pleomorfismo, diâmetros de vírions variando de 60 a 140 nm e picos distintos de 9 a 12 nm, dando ao vírus o aparecimento de uma corona solar (3). O genoma de CoV está organizado linearmente como genes estruturais-replica-replicase 5'-leader-UTR (SEMN) -3' UTR-poli(A) (32). Os genes acessórios, como 3a/b, 4a/b, e o gene hemaglutinina-esterase (HE), são também vistos misturados com os genes estruturais (30). Verificou-se também que o SARS-CoV-2 está organizado de forma semelhante e codifica várias proteínas acessórias, embora não tenha o HE, que é características de alguns beta-coroonavírus (31). O genoma Positive Sense dos CoVs serve como mRNA e é traduzido para poliproteína 1a/1ab (pp 1a/1ab) (33). Um complexo de transcrição de replicação (RTC) é formado em vesículas de membrana dupla (DMVs) por proteínas não estruturais (nsps), codificadas pelo gene das poliproteínas (34). Posteriormente, o RTC sintetiza um conjunto aninhado de RNAs subgenômicos (sgRNAs) através da transcrição descontínua (35).

Uma situação pandémica na população mundial, levando a surtos de doenças que não foram controlados até à data, embora estejam a ser implementados esforços extensos para combater este vírus (25). Este vírus foi proposto para ser designado/nomeado síndrome respiratório agudo grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) pelo Comité Internacional de Taxonomia dos Vírus (ICTV), que determinou que o vírus pertence à categoria de coronavírus agudo de síndrome respiratória aguda e descobriu que este vírus está relacionado com SARS-CoVs (26). O SARS-CoV-2 é um membro da ordem Nidovirales, a família Coronaviridae, a subfamília Orthocoronavirinae, que está subdividida em quatro géneros, a saber, **Alfa-coronavírus, Beta-coronavírus, Gamma-coronavírus**, e evoluíram **Delta-coronavírus** a partir de pools de aves e genes suínos (24, 28, 29, 275).

Os coronavírus possuem um genoma de RNA de sentido positivo e sem segmentação, de cadeia única de cerca de 30 kb, fechada por uma cauda de 5'-cap e 3'-poli (A) (A) (A) (30). O genoma do SARS-CoV-2 tem 29,891 pb de comprimento, com um conteúdo de G+C de 38% (31). Estes vírus estão circundados com um envelope contendo viral.

Algumas opções terapêuticas para o tratamento do COVID-19 mostraram eficácia em, in vitro estudos; no entanto, até à data, estes tratamentos não foram submetidos a quaisquer ensaios clínicos randomizados animais ou humanos, que limitam a sua aplicabilidade prática na atual pandemia (7, 9, 19-21).

A presente revisão abrangente descreve as diversas características do SARS-CoV-2/ COVID-19, provocando os actuais surtos de doença e o avanço no diagnóstico e no desenvolvimento de vacinas e terapêuticas. Fornece também uma breve comparação com os anteriores SARS e MERS CoVs, a perspetiva veterinária dos CoVs e este novo agente patogénico emergente, e uma avaliação do potencial zoonótico de CoVs semelhantes para fornecer estratégias viáveis de One Health para a gestão deste vírus fatal (22 - 367).

O VIRUS (SARS-CoV-2)

Os coronavírus são vírus de RNA de sentido positivo com um extenso e gama promíscua de hospedeiros naturais e afeta múltiplos sistemas (23, 24). Os coronavírus podem causar doença clínica em humanos que podem estender-se desde a constipação comum até doenças respiratórias mais graves, como o SARS e o MERS (17, 279). O recém-emergente SARS-CoV-2 fez estragos na China e causou uma situação pandémica na população mundial, levando a

Além disso, o SARS-CoV-2 é geneticamente distinto do SARS-CoV (79% de semelhança) e MERS-CoV (quase 50%) (17). O COVID-19 está associado a aflições do pulmões em todos os casos e geraram características de tomografia do computador de tórax, como a presença de múltiplas lesões em lobos pulmonares que aparecem como estruturas densas e de vidro opaco de vidro que ocasionalmente coexistem com as sombras de consolidação (18).

Novos medicamentos direcionados e prevenção de epidemias adicionais (13). Os sintomas mais comuns associados ao COVID-19 são a febre, a tosse, a dispneia, a expectativa, a dor de cabeça e a mialgia ou a fadiga.

Em contraste, os sinais menos comuns no momento da admissão hospitalar incluem diarreia, Hemoptise e falta de ar (14). Recentemente, os indivíduos com infecções assintomáticas também se suspeitaram de transmitir infecções, o que aumenta ainda mais a complexidade da dinâmica da transmissão da doença nas infecções COVID-19 (1). Tais respostas eficientes exigem um conhecimento profundo sobre o vírus, que é atualmente um novo agente; consequentemente, são necessários mais estudos.

A comparação do genoma do CoV semelhante ao SARS/SARS revelou que a sequência que codifica a proteína de pico, com um comprimento total de 1.273 aminoácidos, apresentou 27 substituições de 27 aminoácidos. Seis destas substituições estão na região do domínio de ligação ao receptor (RBD), e outras seis substituições estão no subdomínio subjacente (DP) (16). A análise filogenética revelou que o SARS-CoV-2 está intimamente relacionado (88% semelhança) a dois CoVs semelhantes ao SARS derivados de CoVs semelhantes a SARS (bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21) (batFig. 1).

gama de hospedeiros, produzindo sintomas e doenças que vão desde a constipação comum a doenças graves e, em última análise, fatais, como o SARS, o MERS e atualmente, COVID-19. O SARS-CoV-2 é considerado um dos sete membros do CoV família que infeta os humanos (3), e pertence à mesma linhagem de CoVs que causa SARS; no entanto, este novo vírus é geneticamente distinto. Até 2020, seis CoVs eram conhecidos por infectar os humanos, incluindo o CoV 229E humano (HCoV-229E), o HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV e MERS-CoV resultaram surtos com elevada mortalidade, outros permanecem associados a doenças ligeiras do trato superior (4).

Os CoV recém-evoluídos representam uma elevada ameaça à saúde pública global. A actual emergência do COVID-19 são os terceiros surtos de CoV em humanos nas últimas 2 décadas (5).

Não é coincidência que Fan et al. Surtos de potenciais SARs e CoV previstos na China semelhante a MERS após transmissão de agentes patogénicos a partir de morcegos (6).

O COVID-19 surgiu na China e espalhou-se rapidamente por todo o país e, posteriormente, a outros países. Devido à gravidade deste surto e ao potencial de se espalhar à escala internacional, a OMS declarou uma emergência de saúde global em **31 de janeiro de 2020**; posteriormente

em **11 de março de 2020**, declararam-no uma situação pandémica. Actualmente, não estamos em condições de tratar eficazmente a COVID-19, uma vez que nem as vacinas aprovadas nem os medicamentos antivirais específicos para o tratamento de infeções humanas de CoV estão disponíveis (7 - 9). A maioria das nações está atualmente a fazer esforços para evitar a propagação adicional deste vírus potencialmente mortal, implementando estratégias preventivas e de controlo.

Nos animais domésticos, as infeções por CoV estão associadas a um amplo espectro de condições patológicas. Para além do vírus da bronquite infecciosa, do CoV respiratório canino e do vírus da hepatite de ratinhos, os CoV estão predominantemente associados a doença gastrointestinal (10). O surgimento de novos CoVs pode ter-se tornado possível devido à manutenção de múltiplos CoV no seu hospedeiro natural, o que poderia ter favorecido a probabilidade de recombinação genética (10). A elevada diversidade genética e a capacidade de infetar múltiplas espécies hospedeiras são o resultado de mutações de alta frequência em CoVs, que ocorrem devido à instabilidade das RNA polimerases dependentes de RNA, juntamente com taxas mais elevadas de recombinação de RNA homóloga (10, 11). Identificar a origem do SARS-CoV-2 e a evolução do agente patogénico será útil para a vigilância de doenças (12).