

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O IMPACTO DA PANDEMIA NA SAÚDE ORAL

Trabalho submetido por
Nádia Boaventura Chiena
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Novembro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O IMPACTO DA PANDEMIA NA SAÚDE ORAL

Trabalho submetido por
Nádia Boaventura Chiena
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Doutor José Feliz

Novembro de 2023

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar expressando minha profunda gratidão a Deus, que tem sido meu guia constante, minha fonte de fé e esperança, e o alicerce sobre o qual construí minha jornada acadêmica.

A meu pai, Zacarias Cuvale Chiena, devo uma dívida de gratidão inestimável. Seu apoio inabalável e sua resiliência nas situações mais desafiadoras de nossas vidas são fonte de inspiração. Seu compromisso inquebrantável em nunca recuar diante das adversidades e seus ensinamentos valiosos moldaram quem sou. Agradeço por inculcar em mim valores grandiosos que orientaram minha vida.

A minha mãe, Maria Luísa Boaventura, tem sido minha rocha, meu maior refúgio emocional. Seu constante incentivo, que me recorda diariamente da minha capacidade, e sua determinação em não me permitir desistir foram fundamentais para minha jornada acadêmica.

Aos meus irmãos, cuja presença esteve presente nos altos e baixos deste percurso, vocês tornaram cada momento mais significativo e especial.

À minha estimada amiga Beatriz Fortini, parceira de box e amiga, agradeço por ter sido não apenas uma companheira de treinos, mas também por ter enriquecido essa experiência acadêmica com sua amizade e apoio. Bem como as minhas colegas de faculdade, Regina Sawlly e Beatriz Carvalheiro, cuja amizade e camaradagem enriqueceram minha experiência acadêmica, agradeço por compartilharem este percurso comigo.

Agradeço também a Edson Quaresma, cuja presença constante em minha vida trouxe apoio, animo e um suporte inestimável em cada etapa deste desafio.

Aos meus tios, André e Liliana, cujo apoio e encorajamento ao longo dos anos foram inestimáveis, agradeço por sempre estarem presentes e apoiarem meus esforços acadêmicos.

Por fim, ao meu orientador, expresso minha sincera gratidão por seu contínuo apoio, orientação e valiosos conselhos ao longo desta jornada acadêmica.

Cada um de vocês desempenhou um papel fundamental em minha jornada, e sou imensamente grata pela presença e influência positiva em minha vida. Vosso apoio foram um farol que iluminou o caminho rumo a este momento.

RESUMO

A COVID-19 é uma doença causada pela infecção pelo novo Coronavírus (SARSCoV-2). A doença manifesta-se predominantemente por sintomas respiratórios, nomeadamente, febre, tosse e dificuldade respiratória, podendo também existir outros sintomas, entre os quais, odinofagia, dores musculares generalizadas, cefaleias, fraqueza, e com menor frequência, náuseas/vômitos e diarreia (Norma 022/2020 da DGS).

Durante a pandemia a maior parte dos tratamentos clínicos dentários previstos foram suspensos, sendo que alguns não foram iniciados e outros não concluídos, pois de acordo com as diretrizes da Direção geral da saúde (DGS) os consultórios tiveram de ser obrigados a encerrar devido a evolução pandémica (Despacho n.º 3301-A/2020).

Com o aparecimento do vírus, a gravidade da situação, o total desconhecimento da doença e modo de transmissibilidade, foram adotadas medidas restritivas no acesso às consultas (Norma 022/2020 da DGS).

Com o retomar da atividade denotou-se um agravamento dos casos clínicos, assim como uma insegurança na procura do dentista, bem como nos possíveis casos que não tiveram um diagnóstico precoce e levaram a uma deterioração (Daly & Black, 2020).

Durante a pandemia foram usados para o tratamento da doença medicamentos de forma rotineira e experimental aos pacientes com covid-19, na qual causavam efeitos colaterais como consequência da terapia farmacológica intensa, alguns pacientes mesmo após a recuperação completa da enfermidade, acabavam por apresentar problemas dentários/orais associados a tecidos moles e produção de saliva. Uma vez que para manter uma boa saúde oral é necessária uma boa higienização diária, assim como a visita regular a um dentista (Dziedzic & Wojtyczka, 2020; Ordem dos médicos dentistas, 2017).

A pandemia da COVID-19 trouxe um desafio sem precedentes para os sistemas de saúde em todo o mundo. Em particular, o risco para os profissionais de saúde é uma das maiores vulnerabilidades dos sistemas de saúde em todo o mundo. Considerando que a maioria dos profissionais de saúde não consegue trabalhar remotamente (Nicola et al., 2020).

Palavras-chave: COVID-19; saúde oral; pandemia; confinamento.

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by infection with the novel Coronavirus (SARSCoV-2). The disease primarily manifests with respiratory symptoms, including fever, cough, and difficulty breathing, and may also include other symptoms such as sore throat, generalized muscle pain, headaches, weakness, and less frequently, nausea/vomiting and diarrhea (Norma 022/2020 da DGS).

During the pandemic, the majority of planned dental clinical treatments were suspended, with some not even initiated and others left unfinished, as per DGS guidelines that required the closure of dental offices due to the evolving pandemic situation (Despacho n. ° 3301-A/2020).

With the emergence of the virus and the severity of the situation, as well as the limited knowledge about the disease and its mode of transmission, restrictive measures were implemented to access dental appointments (Despacho n. ° 3301-A/2020).

Upon resumption of activity, an aggravation of clinical cases was observed, as well as a sense of insecurity in seeking dental care, including potential cases that were not diagnosed early, leading to deterioration (Daly & Black, 2020).

During the pandemic, routine and experimental medications were used in the treatment of COVID-19 patients, resulting in side effects due to intense pharmacological therapy. Even after complete recovery from COVID-19, some patients may experience dental/oral problems related to soft tissues and saliva production (Dziedzic & Wojtyczka, 2020).

Furthermore, maintaining good oral health requires daily hygiene practices and regular visits to a dentist (Ordem dos médicos dentistas, 2017).

The COVID-19 pandemic has posed an unprecedented challenge to healthcare systems worldwide. Particularly, the risk faced by healthcare professionals is one of the greatest vulnerabilities of healthcare systems globally, given that most healthcare professionals cannot work remotely (Nicola et al., 2020).

Keywords: COVID-19; oral health; pandemic; confinement.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO.....	11
II. DESENVOLVIMENTO	13
EPIDEMIOLOGIA DO COVID-19	13
VIROLOGIA	14
TRANSMISSÃO.....	16
DIAGNÓSTICO	17
QUADRO CLÍNICO.....	19
ABORDAGENS TERAPÊUTICAS APLICADAS NA ATUALIDADE	21
REMDESIVIR.....	22
LOPINAVIR/RITONAVIR.....	23
NIRMATRELVIR-RITONAVIR	23
INIBIDORES DAS JANUS QUINASES (JAK).....	25
SOTROVIMABE	26
CASIRIVIMAB-IMDEVIMAB.....	27
FLUVOXAMINA	28
COLCHICINA	29
MOLNUPIRAVIR.....	30
BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE INTERLEUCINA-6 (IL-6).....	31
IVERMECTINA	32
CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS.....	33
HIDROXICLOROQUINA	34
PLASMA CONVALESCENTE.....	34
VARIANTES	35
A VARIANTE B.1.1.7, TAMBÉM CONHECIDA COMO VARIANTE ALFA	37
A TERCEIRA VARIANTE DO SARS-CoV-2, CHAMADA DE VARIANTE P.1 OU GAMA	37
A VARIANTE DELTA, TAMBÉM CONHECIDA COMO B.1.617.2	38
A VARIANTE ÔMICRON DO SARS-CoV-2	38
VACINAS.....	39
PFIZER BIONTECH-COMIRNATY	40
ASTRAZENECA/OXFORD.....	41
JANSSEN.....	41
MODERNA	42
SINOPHARM	43
SINOVAC	44
BHARAT	44
NOVAVAX	45
CANSINO	46

VALNEVA	46
MEDIDAS DE PREVENÇÃO	47
MEDIDAS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL E PRÁTICAS DE HIGIENE	48
CAMPANHAS DE VACINAÇÃO.....	48
EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL (EPI).....	48
RASTREAMENTO DE CONTATOS E MEDIDAS DE QUARENTENA	49
VENTILAÇÃO ADEQUADA E GESTÃO DA QUALIDADE DO AR	49
RESTRIÇÕES DE VIAGEM E CONTROLO DE FRONTEIRAS	50
CONSCIENTIZAÇÃO E EDUCAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA	50
MANIFESTAÇÕES ORAIS DA COVID-19	51
LESÕES E SINTOMAS NA CAVIDADE ORAL	51
ALTERAÇÕES NA SALIVA E GLÂNDULAS SALIVARES	52
O IMPACTO NA SAÚDE ORAL.....	55
IMPACTO DOS EFEITOS PSICOLÓGICOS DA PANDEMIA NA SAÚDE ORAL	57
DISTÚRBIOS TEMPOROMANDIBULARES E BRUXISMOS ASSOCIADOS À PANDEMIA.....	59
IMPACTO FINANCEIRO	61
DIMINUIÇÃO DO VOLUME DE PACIENTES.....	64
AUMENTO DOS CUSTOS OPERACIONAIS.....	64
SERVIÇOS RESTRITOS.....	64
MUDANÇAS NO COMPORTAMENTO DO PACIENTE	65
IMPACTO DA PANDEMIA NA EDUCAÇÃO	65
O AUMENTO DA TELEODONTOLOGIA	67
III. CONCLUSÃO	71
IV. BIBLIOGRAFIA	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura da partícula viral do SARS-CoV-2. Adaptado de Geng Li et al. (2020).	15
Figura 2 – Sintomas da COVID-19. Alguns dos sintomas mais comuns estão representados com a cor preta. Algumas das possíveis complicações estão representadas a vermelho. Adaptado de El-Aziz & Stockand, (2020).	21
Figura 3 – Os principais mecanismos de potenciais medicamentos contra o SARS-CoV-2. Este resumo gráfico demonstra o ciclo de vida do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras. Os alvos dos potenciais fármacos são destacados com um ícone vermelho no ciclo de vida do vírus, adaptado de Mohammadi et al. (2020).	22
Figura 4 – Diferentes tipos de plataformas de vacinas exploradas para a COVID-19. Adaptado Chavda et al. (2022).	40
Figura 5 – Infografia com várias informações de segurança relacionadas à doença infecciosa COVID-19, causada pelo vírus SARS- CoV-2. Adaptado de Salahshoori et al., 2021	52

LISTA DE ABREVIATURAS

- AAK1** – Proteína quinase associada a AP2-1
- AR** – Artrite Reumatoide
- ATM** – Articulação Temporomandibular
- CDC** – *Centers for Disease Control and Prevention*
- COVID-19** – Doença por Coronavírus 2019
- DGS** – Direção Geral de Saúde
- DTM** – Distúrbio Temporomandibular
- EPI** – Equipamento de Proteção Individual
- FDA** – *Food and Drug Administration*
- FLV** – Fluvoxamina
- G1** – Classe de Imunoglobulina G1
- GAK** – Quinase Associada a Ciclina G
- HIV** – Vírus da Imunodeficiência Humana
- IHQ** – Imuno-Histoquímica
- IL1** – Interleucina 1
- ISH** – Hibridização *in Situ*
- LPV/r** – Lopinavir/Ritonavir (medicamento antirretroviral)
- NAAT** – Teste de amplificação de ácido nucleico
- NMV/r** – Nirmatrelvir/Ritonavir (medicamento antiviral)
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- PCR** – Reação em Cadeia da Polimerase
- RNA** – Ácido Ribonucleico
- S1R** – Recetor Sigma-1
- SARS-CoV-2** – Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
- SDRA** – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
- TNF** – Fator de Necrose Tumoral
- TRL** – Trato Respiratório Inferior

TRS – Trato Respiratório Superior

VOC – Variante de Preocupação

VOI – Variante de Interesse

VOCs – Variantes de Preocupação

VUM – Variantes sob Monitoramento

I. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, o mundo estaria a começar a registrar os seus primeiros casos de um dos vírus mais mortais da década, na cidade Wuhan (China). Esse vírus de origem incerta, foi denominado SARS-CoV-2, que é o agente causador da COVID-19 (Organização Mundial da Saúde, 2020).

A COVID-19, acabou tendo uma grande e rápida propagação, possivelmente devido ao modo de transmissão e a capacidade que o agente infeccioso sobrevive a ambientes externos (Sávio Breno Pires Brito et al., 2020).

Devido a grande propagação em diferentes partes do mundo, bem como a elevada taxa de mortalidade, em março de 2020 a organização mundial de saúde (OMS) declarou o início da pandemia. Apesar de já ter sido declarada o final da pandemia, muitas áreas foram afetadas, o sector da saúde foi um dos mais prejudicados uma vez que os profissionais de saúde estavam na linha da frente e muito fizeram para combater afluência de pacientes urgentes. A abrangência dos impactos não se restringiu unicamente no âmbito da medicina geral, outras especialidades como a medicina dentária, também sofreram com o desenvolvimento da pandemia, nas quais foram suspensas todas atividades porque segundo a OMS os tratamentos não urgentes de certo modo não eram prioritários (Despacho no 3301-A/2020; Nicolas et al., 2020).

Essa dissertação tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica, sobre o impacto que a doença causada pelo coronavírus (COVID-19) acarretou na vida dos pacientes, bem como abordar as possíveis condições patológicas que surgiram a nível oral como resultado da pandemia, além disso, busca-se analisar a adaptação dos profissionais de medicina dentária durante este período.

Para atender a esse propósito, foi feita uma pesquisa bibliográfica abrangente, abrangendo diversos motores de pesquisa, como Google Scholar, PubMed, Online Library Wiley, Scielo, Cochrane Library e B-On. Realizou-se essa pesquisa em vários idiomas como português, inglês e espanhol. O principal critério de seleção foi priorizar a literatura mais atual, de preferência publicada nos últimos cinco anos, ou seja, entre 2019 e 2023. Nossa ênfase recaiu sobre artigos de alta qualidade, incluindo meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios randomizados controlados, uma vez que representam fontes confiáveis e detêm um maior grau de evidência contexto geral da pandemia e do seu impacto na medicina dentária.

II.DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia do covid-19

A função dos epidemiologistas é essencial durante a descoberta de uma nova doença, uma vez que em colaboração com outros cientistas é possível determinar as razões de propagação da doença. Durante o surto pandémico os epidemiologistas estiveram em Wuhan (China), de forma a investigarem a origem do surto, controle e fazerem acompanhamento da doença, como novos casos, hospitalizações, mortes, informações demográficas (como sintomas, idade, sexo, raça/etnia e métodos de tratamento (Iman Salahsoori et al., 2021).

Estudos indicaram que a quantidade de vírus não difere significativamente entre indivíduo sintomáticos e assintomáticos, sendo as principais fontes de infeção são os pacientes infetados pelo vírus, e quanto mais grave a doença mais contagiosa ela se torna (Iman Salahsoori et al., 2021).

A disseminação do surto pandémico sofreu uma alteração significativa ao longo dos meses. Na primeira fase da pandemia, a Ásia foi o continente mais afetado, sendo a China o país mais atingido globalmente. Em seguida, outros países de diferentes continentes começaram a sentir o impacto da patologia, como os Estados Unidos e o Brasil, que se tornariam os países com mais casos confirmados no planeta (Esteban OrtizPrado et al., 2020).

É crucial destacar que a taxa de mortalidade pode variar significativamente de acordo com cada país. Por exemplo, a Coreia do Sul apresentou taxas de mortalidade muito baixas, evidenciando uma estratégia de teste muito eficiente e uma resposta excelente à emergência. Enquanto isso, outros países com menos capacidade de teste, sistemas de saúde mais fracos e respostas mais fracas ao vírus relataram taxas mais elevadas de ataque, mortalidade e letalidade (Esteban Ortiz-Prado et al., 2020).

Um estudo de casos de COVID-19 em Xangai descobriu que a epidemia foi importada e transmitida em grupos. A doença normalmente se manifestava como uma pneumonia viral envolvendo ambos os pulmões, com metade dos casos requerendo terapia de oxigénio. O tempo desde o início dos sintomas até a admissão e a alta proporção de casos leves sugeriram que os pacientes procuravam atendimento médico precocemente em sua doença. A época do ano novo chinês em relação ao bloqueio de Wuhan ajudou a

limitar a importação de casos, facilitar a apresentação precoce, a gestão de pacientes sintomáticos e evitar a transmissão comunitária (Shen et al., 2020).

Virologia

O vírus pertence à ordem Nidoviridae, à família Coronaviridae e à subfamília Coronaviridae, tem formato esférico e diâmetro de 120-160 nm. Os coronavírus têm RNA (ácido ribonucleico) de fita simples de sentido positivo, o que os torna semelhantes em sentido ao RNA mensageiro humano (Saba et al., 2022).

O termo coronavírus é derivada da palavra latina “corona”, que significa coroa, e o vírus recebe essa denominação devido à aparência de coroa do seu viroíde no microscópio eletrônico (Saba et al., 2022).

Os coronavírus (SARS-CoV-2) pertencem à subfamília *coronavirinae*, que faz parte da família *coronaviridae*, da ordem *nidovirales*. Essa subfamília se divide em quatro gêneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus e Deltacoronavirus. Segundo estudos, o SARS-CoV-2 é um membro do gênero beta- coronavírus. O vírus SARS-CoV-2 é composto por quatro proteínas estruturais, que são, nucleocapsídeo (N), *spike* (S), membrana (M) e envelope (E) (Y. Chen et al., 2020; Saba et al., 2022).

O período médio de incubação da COVID-19 é de cerca de 5,2 dias, e a maioria dos casos manifesta-se até 12,5 dias. Uma característica comum da COVID-19, SARS e MERS é que todos afetam os pulmões, causando problemas respiratórios. Isto ocorre devido à semelhança na estrutura dos coronavírus, que são vírus muito pequenos com RNA de cadeia simples positiva como material genético (Banerjee et al., 2020).

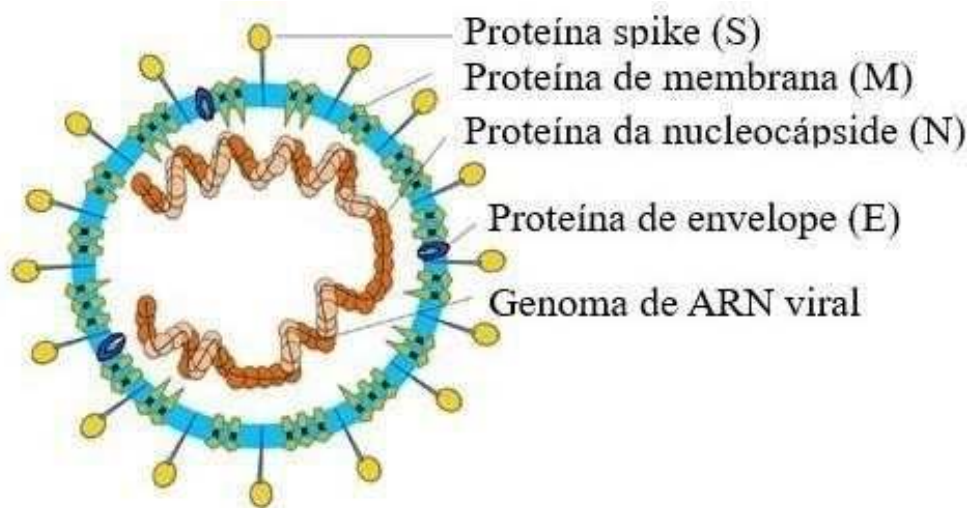


Figura 1. Estrutura da partícula viral do SARS-CoV-2. Adaptado de Geng Li et al. (2020).

A proteína M exerce um papel vital na introdução do vírus no corpo e na formação de envelopes. A proteína E é responsável pela proliferação, germinação, formação do envelope e disseminação do vírus. O aumento da transcrição e a montagem de vírus é responsabilidade da proteína N polivalente. Além disso, a ligação do vírus às células hospedeiras é de responsabilidade da proteína *Spike* (S) (Chen et al., 2020).

O genoma dos CoVs consiste em uma única fita de RNA de sentido positivo (+ssRNA) com cerca de 30 kb de comprimento. Esse RNA possui uma estrutura de cap 5' e uma cauda de poli-A 3' terminal (Chen et al., 2020).

O RNA genômico serve como molde para a tradução direta da poliproteína 1a/1ab (pp1a/pp1ab). Essa poliproteína é posteriormente processada em 16 proteínas não estruturais (nsps) que formam o complexo de replicação-transcrição (RTC) em vesículas de dupla membrana (DMVs). Os CoVs sintetizam também RNAs subgenômicos (sgRNAs) por meio de transcrição descontínua, que são utilizados para a produção de proteínas estruturais e acessórias (Chen et al., 2020).

O vírus SARS-CoV-2 é principalmente sensível a 75% de etanol, éter dietílico, clorofórmio, cloro e ácido peracético. De acordo com relatórios científicos, o SARSCoV-2 é menos estável em cobre e mais estável em plástico e aço inoxidável. O vírus foi encontrado em papelão por até 72 horas (Saba et al., 2022).

Transmissão

A identificação dos elementos que impulsionam a disseminação do SARS-CoV2 e a compreensão de sua relevância apresentam-se como elementos cruciais para combater a pandemia e eventuais surtos futuros de coronavírus. O risco de propagação está sujeito a múltiplos fatores, tais como o mecanismo de interação com células infectadas, as circunstâncias ambientais nas quais a transmissão ocorre, a taxa de contagiosidade do hospedeiro e variáveis socioeconômicas (Cevik et al., 2021).

A pandemia da COVID-19 trouxe várias alterações na forma de propagação da doença. A origem do vírus SARS-CoV-2 foi em grande parte associada a um mercado em Wuhan, onde animais vivos eram comercializados. A principal forma de transmissão do vírus entre seres humanos ocorre em ambientes comunitários, em contextos de assistência médica e no ambiente familiar, onde o vírus pode ser transmitido de uma pessoa para outra (Salahshoori et al., 2021).

Como foi referido anteriormente, a principal via de transmissão é de pessoa para pessoa, por contacto direto ou por gotículas respiratórias espalhadas por tosse ou espirro, acaba por ser semelhante ao modo de propagação da gripe algumas evidências observaram vírus detetados no sangue, bem como nas fezes (Gehendra Adhikari, 2020).

Adicionalmente, o vírus pode ser detetado em várias partes do corpo, como nos olhos, na garganta, na saliva, no pulmão, no sangue, no intestino e nas fezes após a infeção. Devido à elevada taxa de transmissão do SARS-CoV-2 e a incerteza sobre as principais vias de transmissão, o controlo da infeção e a prevenção da doença enfrentam desafios significativos (Salahshoori et al., 2021).

De acordo com a investigação científica, as principais formas de transmissão do SARS-CoV-2 incluem o contacto próximo com pessoas infectadas e a inalação de gotículas respiratórias libertadas quando alguém tosse, espirra ou fala. Por conseguinte, é fortemente recomendado manter o distanciamento social e usar máscaras para evitar o contacto direto com essas gotículas. Além disso, o ato de tocar no rosto, especialmente na zona T (olhos, nariz e boca), após tocar em superfícies contaminadas, pode também transmitir o vírus. Portanto, é importante praticar uma boa higiene das mãos e lavá-las com frequência para evitar esta forma de contágio (Salahshoori et al., 2021).

Existem outras formas de transmissão, como por contacto com superfícies contaminadas e pelo ar. Assim é fundamental estar consciente destas formas de propagação e tomar medidas para as prevenir (Salahshoori et al., 2021).

Como já referido, as principais formas de propagação do vírus da COVID-19 são através de gotículas respiratórias e do contacto próximo. De uma forma geral, a transmissão do vírus da COVID-19 por via de gotículas e contacto pode ocorrer de duas maneiras, ou por contacto direto com pessoas infetadas ou por contacto indireto com superfícies utilizadas por pessoas infetadas. Se alguém infetado não respeitar a distância social recomendada (1 metro), pode contagiar uma pessoa saudável ao tossir ou espirrar, permitindo que o vírus entre nas membranas mucosas da boca, nariz ou nos olhos (conjuntiva). O vírus também pode ser transmitido através de objetos contaminados, como roupa, utensílios e mobiliário que esteve em contacto com uma pessoa infetada (Salahshoori et al., 2021).

Diagnóstico

De acordo com as entidades de saúde responsáveis foram colocados três parâmetros para se efetuar diagnóstico de SARS-CoV-2, e que são as seguintes:

- Primeiro, qualquer pessoa com sintomas de Covid-19, independentemente do estado de vacinação, deve ser testada para SARS CoV-2;
- Segundo, pessoas assintomáticas, independentemente do estado de vacinação, que são contatos próximos de alguém com infeção conhecida ou provável por SARS-CoV-2, devem fazer o teste diagnóstico;
- Terceiro, os testes devem ser considerados em pessoas assintomáticas que estiveram em um ambiente com alto risco de transmissão.

Os sintomas da Covid-19 aparecem de 2 a 14 dias após a exposição, com uma média de início de 5 a 6 dias após a infeção. A maioria das pessoas com covid-19 apresenta sintomas leves a moderados e se recupera em casa, mas algumas especialmente indivíduos geriátricos ou não vacinados e aqueles com condições médicas subjacentes ou imunocomprometidos podem ter complicações grave. A infeção pelo SARS-CoV-2 também ocorre sem causar sintomas ou covid-19 e pessoas assintomáticas podem contribuir para a transmissão viral (OMS, 2023).

Alguns exames laboratoriais usados para detecção do vírus SARS-CoV-2 são fulcrais para exatidão do diagnóstico, bem como o tratamento precoce, esses exames são, radiografia de tórax para o diagnóstico de doenças pulmonares e pneumonia, testes laboratoriais de diagnóstico da síndrome respiratória aguda grave (SARS), testes moleculares para a identificação de COVID-19 por reação em cadeia da polimerase (PCR), teste sorológico (Adhikari, 2020).

Na primeira semana do início dos sintomas as cargas virais relativamente altas são geralmente observadas nas amostras do trato respiratório superior (TRS). Para a coleta de amostras do TRS, recomenda-se a coleta de amostras nasofaríngeas e orofaríngeas (OMS, 2023).

Conforme as diretrizes da OMS, em todos os casos suspeitos de COVID-19, é aconselhável proceder à recolha de amostras respiratórias para realização de testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT), como, por exemplo, a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) (OMS, 2023).

A repetição do teste do TRS e/ou do trato respiratório inferior (TRL) pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico. Outras amostras que podem ajudar a diagnosticar covid-19 inclui amostras de fezes. Se o paciente faleceu, se considera recolher amostras de autópsia. Além disso, testes para outros vírus e bactérias respiratórios devem ser considerados de acordo com as diretrizes locais, quando clinicamente indicado (OMS, 2023).

Amostras do TRL (em comparação com o TRS) têm mais probabilidade de serem positivas após a primeira semana da doença. Portanto, se as amostras do TRS forem negativas e a suspeita clínica persistir, coleta-se também amostras do TRL quando disponíveis (escarro expetorado ou aspirado de traqueia bronco alveolar em pacientes ventilados). Os médicos podem optar por coletar apenas amostras do TRL quando estas estiverem prontamente disponíveis (por exemplo, em pacientes sob ventilação mecânica). A indução de escarro deve ser evitada devido ao aumento do risco de transmissão por aerossóis. Em um paciente com suspeita de covid-19, especialmente com pneumonia ou doença grave, um único resultado negativo de amostra do TRS não exclui o diagnóstico, e amostras adicionais do TRS e TRL são recomendada. Testes de NAAT são o método de referência para o diagnóstico da covid-19. No entanto, os testes de antígeno podem ser usados para diagnosticar a infecção atual por covid-19, especialmente quando o teste

NAAT não estiver disponível ou quando os longos prazos de entrega impossibilitarem o uso clínico (OMS, 2023).

Testes de antígeno de rápido diagnóstico também podem ser usados por indivíduos para se auto testarem, chamado de autoteste de covid-19. Quando usado por alguém que é um caso suspeito de covid- 19, um resultado positivo do autoteste é consistente com covid-19 atual, mas um resultado negativo do autoteste não descarta a infecção (OMS, 2023).

Infeções simultâneas com outras doenças respiratórias (virais, bacterianas e fúngicas) foram encontradas em pacientes com covid-19. Como resultado, um teste positivo para um patógeno que não é da covid-19 não exclui a covid-19, e vice-versa (OMS, 2023).

A febre é a ferramenta mais utilizada para diagnosticar esta doença, no entanto em pessoas idosas e pacientes com sistema imunológico comprometido, a febre permanece sob estado na fase inicial. Inicialmente, na primeira e/ou na segunda semana da doença, há tosse seca que depois se torna húmida, falta de ar e diarreia. Em casos graves, desconforto respiratório rápido e contínuo pode estar presente e demandar serviço de terapia intensiva imediatamente. Os sintomas clínicos comuns de SARSCoV-2 não são específicos para indivíduos.

Quadro clínico

A infecção pelo SARS-CoV2 é classificada com base a gravidade dos seus sintomas, que podem ser:

- **De forma assintomática**, não apresenta qualquer tipo de sintomatologia clínica;
- **De forma leve**, neste estágio apresenta uma infecção aguda a sintomatologia é a nível das vias respiratórias superiores;
- **De forma moderada**, nesta fase o paciente apresenta um quadro de pneumonia e a imagem torácica mostra lesões pulmonares subclínicas;
- **De forma grave**, com sintoma mais agravado de pneumonia, apresentam dispneia (frequência respiratória >30 vezes/min);

- **Critico**, nesta etapa, o paciente apresenta pneumonia extensa, síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) ou insuficiência respiratória e disfunção de múltiplos órgãos, o que faz com que muitas das vezes a taxa de mortalidade aumenta cerca de 50% nesses casos (Abdullahi & Sarmast, 2020).

Os sintomas da doença covid-19 variam de paciente para paciente, por norma nos estágios iniciais da doença da covid-19, os sintomas mais comuns são: febre, tosse seca e astenia. Sintomas menos comuns são náuseas ou vômitos, dores musculares ou articulares, dor de garganta, perda do olfato ou paladar ou ambos, congestão nasal, conjuntivite, dor de cabeça, diferentes tipos de erupções cutâneas, diarreia, tremores e tonturas (Mehta et al., 2021).

Esses sintomas podem ser acompanhados por congestão nasal, expetoração, cianose e dor de cabeça. No paciente pediátrico, baixa a moderada e às vezes até não se observa febre. Inicialmente, alguns pacientes apresentaram diarreia e náusea antes do aparecimento de febre (OMS, 2023).

Durante a progressão da doença, o paciente apresenta falta de ar grave, hipoxia, destruição dos pulmões e disfunção de vários órgãos (Mehta et al., 2021).

No caso de pacientes pediátricos as manifestações clínicas são semelhantes à dos adultos, embora com sintomas mais leves e menos frequentes, como também a taxa é significativamente menor de quadros mais graves e mortes. Enquanto isso, a mortalidade da doença é significativamente mais elevada em pacientes geriátrico e em indivíduos com doenças crônicas, incluindo diabetes, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva cardiovasculares (Aires De Sousa, 2020; OMS, 2023).

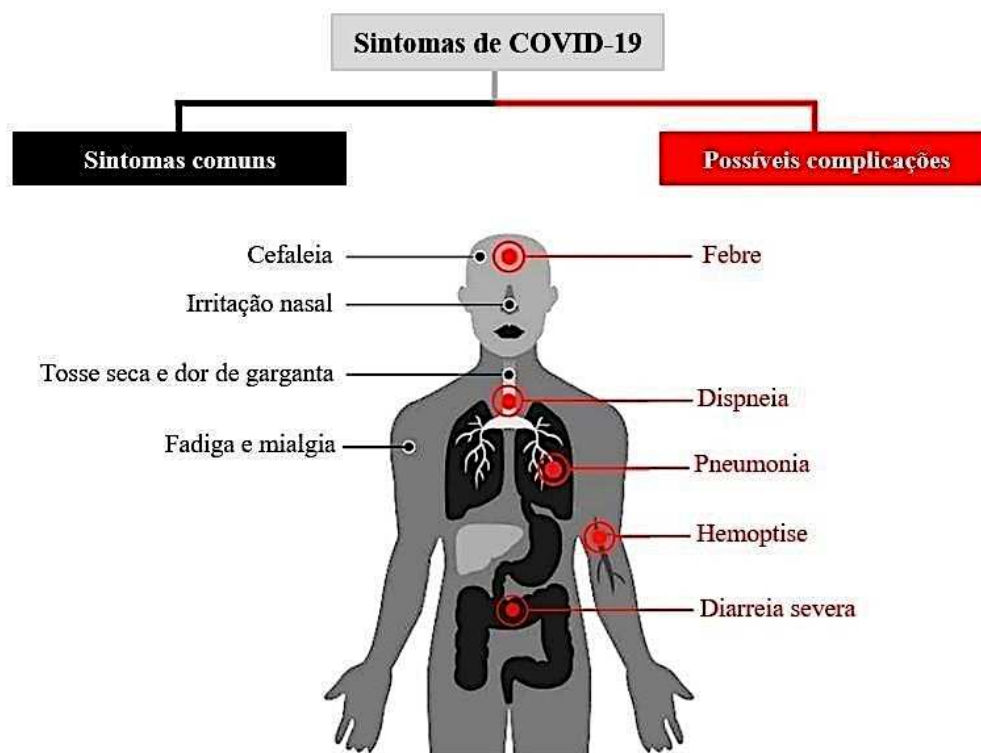


Figura 2. Sintomas da COVID-19. Alguns dos sintomas mais comuns estão representados com a cor preta. Algumas das possíveis complicações estão representadas a vermelho. Adaptado de El-Aziz & Stockand, (2020).

Abordagens terapêuticas aplicadas na atualidade

O desdobramento do surto pandémico fez com que as autoridades de saúde nacionais e internacionais se concentrassem na avaliação e desenvolvimento de medicamentos para combater os casos mais graves da doença do coronavírus-19, desde o início da pandemia o tratamento de doentes infetados com covid-19 incluía o controlo de sintomas e comorbilidades associadas à infeção causada pelo SARS-CoV-2, nomeadamente através da intervenção de medidas de suporte respiratório e hemodinâmico. Uma vez que havia uma rápida evolução da pandemia, bem como o desconhecimento de uma vacina ou fármaco específico para a doença. Ocorreram muitos ensaios clínicos avaliando a eficiência de fármacos já existentes como, anti-inflamatórios, agentes antivirais, medicamentos imunomoduladores (El-Aziz & Stockand, 2020; García-Lledó et al., 2022).

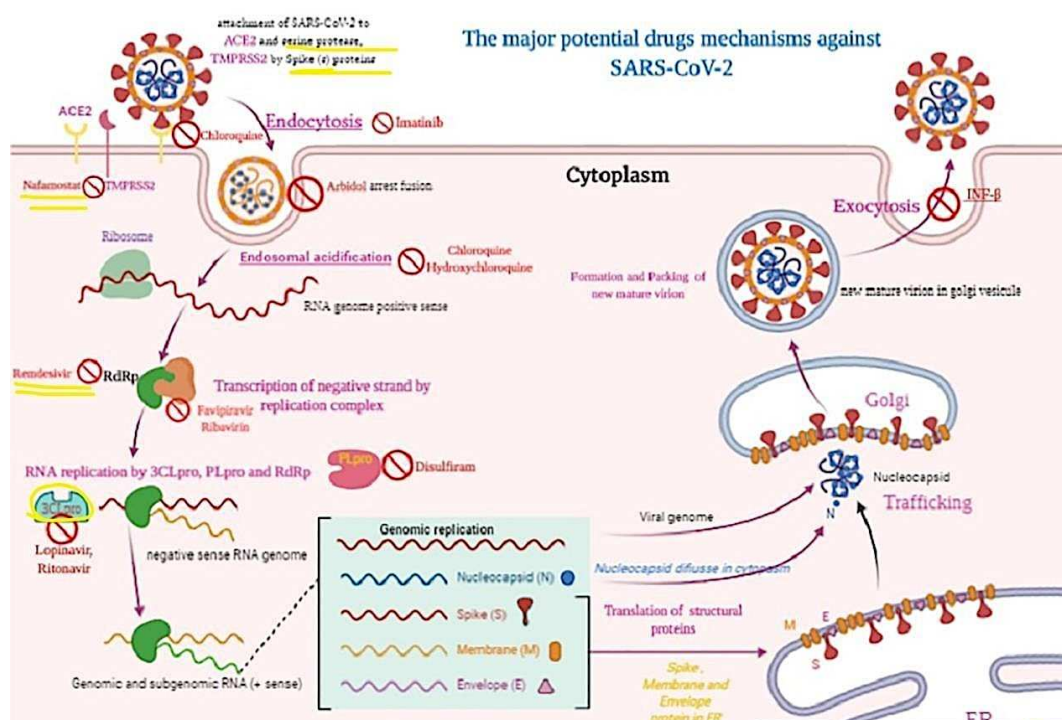


Figura 3. Os principais mecanismos de potenciais medicamentos contra o SARS-CoV-2. Este resumo gráfico demonstra o ciclo de vida do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras. Os alvos dos potenciais fármacos são destacados com um ícone vermelho no ciclo de vida do vírus, adaptado de Mohammadi et al. (2020).

Nos próximos segmentos, serão discutidas as diretrizes terapêuticas estabelecidas pela OMS publicadas até o dia 13 de janeiro de 2023.

Remdesivir

É um pró-fármaco na forma de monofosfato que é metabolizado em adenosina trifosfato ativa. Ele inibe a replicação de várias famílias de vírus de RNA, incluindo coronavírus. Esse medicamento foi desenvolvido para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite c, foi também usado contra o vírus Ébola e Marburg (García-Lledó et al., 2021).

O Remdesivir é um medicamento nucleosídeo. Seu mecanismo de ação envolve a terminação da cadeia, o que é diferente da mutagenese letal: o medicamento é incorporado preferencialmente ao nucleosídeo de adenosina endógena pela polimerase do SARS-CoV-2 durante a replicação do genoma de RNA. Ao contrário de muitos outros medicamentos nucleosídeos de terminação de cadeia usados para outros vírus, o remdesivir provoca uma

terminação de cadeia retardada porque a síntese de RNA é encerrada após a adição de mais três nucleotídeos, em vez de no ponto de incorporação do remdesivir (OMS, 2023).

Lopinavir/Ritonavir

O Lopinavir/Ritonavir é um medicamento utilizado no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em crianças com mais de 14 dias de idade, quando usado em combinação com outros protocolos (Mohammadi et al., 2020). O LPV/r é administrado por via oral e vem em comprimidos. Para a covid-19, a dose recomendada é tomá-lo duas vezes ao dia durante 14 dias. No entanto, pode causar efeitos colaterais gastrointestinais, como diarreia (OMS, 2023).

O ritonavir é usado em combinação com o lopinavir para aumentar sua eficácia, mas também pode interagir com outros medicamentos. Portanto, deve ser usado com cautela, especialmente em pacientes idosos com várias condições médicas (OMS, 2023).

No entanto, a eficácia do LPV/r no tratamento da covid-19 não está bem estabelecida e mais pesquisas são necessárias para recomendá-lo como tratamento padrão (OMS, 2023).

Nirmatrelvir-ritonavir

O nirmatrelvir é um inibidor da principal protease (Mpro) do SARS-CoV-2, enquanto o ritonavir é um inibidor da protease do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e também um inibidor da enzima citocromo P450 (CYP) 3^a. A inibição da Mpro do SARS-CoV-2 torna-a incapaz de processar as precursoras poliproteicas, impedindo, assim, a replicação viral. Numa análise bioquímica, o nirmatrelvir demonstrou inibir a atividade da Mpro do SARS-CoV-2 recombinante, apresentando uma constante de inibição (K_i) de 3,1 nM e uma concentração inibitória média (IC₅₀) de 19,2 nM. Por sua vez, o ritonavir, um inibidor da protease do HIV-1, é administrado para aumentar os níveis de nirmatrelvir, não tendo qualquer atividade contra a Mpro do SARS-CoV-2. O nirmatrelvir demonstra atividade antiviral in vitro contra o SARSCoV-2 e atividade em cultura celular contra as variantes Alfa, Beta, Gama, Delta e Lambda. Foi observada atividade contra a Ômicron num ensaio bioquímico. O Nirmatrelvir-ritonavir é

administrado por via oral duas vezes ao dia por 5 dias, devendo ser iniciado o mais rápido possível e no prazo de 5 dias após o início dos sintomas. Os pacientes que necessitarem de hospitalização devido a COVID-19 grave ou crítica após o início do tratamento podem completar o curso completo de 5 dias de tratamento a critério do profissional de saúde (Saravolatz et al., 2023).

O uso em crianças a partir dos 12 anos, com pelo menos 40 kg, foi incluído em caso de emergência, principalmente com base na expectativa de que sejam alcançados níveis semelhantes aos obtidos com a dosagem para adultos, com base em dados farmacocinéticos. Porém a segurança e eficácia do nirmatrelvir-ritonavir não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (Saravolatz et al., 2023).

Nirmatrelvir – ritonavir (NMV/r) se tornou mais disponível para uso em pacientes de alto risco com covid-19 leve a moderada que provavelmente estão a tomar outros medicamentos. O uso do ritonavir pode aumentar as concentrações de nirmatrelvir no sangue, inibindo a ação da enzima CYP3A4, o que pode causar interações significativas entre medicamentos. Embora especialistas em HIV tenham experiência há mais de 20 anos com o uso do ritonavir para esse fim, o tratamento de 5 dias para o tratamento da covid-19 com NMV/r será principalmente prescrito por médicos que não têm essa experiência (Saravolatz et al., 2023).

O maior desafio ao usar NMV/r será evitar interações prejudiciais com outros medicamentos. Além disso, as opções de tratamento são limitadas, incluindo isolamento em casa, acesso a exames limitados, um curto período para fazer intervenções e dificuldades para ajustar as doses dos medicamentos. É importante que as orientações de tratamento sejam claras e práticas, equilibrando o risco de interações prejudiciais com um curto período de tratamento com ritonavir, sem negar o tratamento com NMV/r de forma desnecessária (Calmy et al., 2022).

Para prescrever NMV/r com segurança, é importante revisar todos os medicamentos que o paciente está a tomar, incluindo medicamentos sem prescrição médica, ervas e drogas recreativas (Calmy et al., 2022).

Inibidores das Janus quinases (JAK)

As Janus quinases (JAK1, JAK2, JAK3, tirosina quinase 2) fazem parte de uma família de quinases de tirosina associadas a recetores que modulam respostas imunológicas ativando vias de sinalização JAK-STAT e regulação transcricional em resposta a citocinas extracelulares, interferões e fatores de crescimento. Inibidores de JAK, como baricitinibe e tofacitinibe, já foram aprovados para o tratamento de doenças inflamatórias mediadas pelo sistema imunológico, como a artrite reumatoide (Seif et al., 2020).

Inibidores de JAK (JAKinibs) são agentes biológicos que inibem recetores de citocinas do tipo I/II. Atualmente, eles estão sendo usados no tratamento de algumas doenças sendo desenvolvidos e investigados inibidores de JAK de segunda geração seletivos (Seif et al., 2020).

O tofacitinibe é um inibidor oral eficaz de JAK2/1/3 que foi aprovado pela FDA para o tratamento da artrite reumatoide (AR) em 2012. Uma vez que o JAK3 está limitado a citocinas que usam a cadeia γ comum, o tofacitinibe pode bloquear efetivamente IL-2, IL-7 e IL-6. No entanto, infecções por herpes zóster e celulite podem ocorrer. Os níveis de lipoproteína de baixa densidade e lipoproteína de alta densidade aumentam enquanto os neutrófilos sanguíneos diminuem. Em um estudo em pacientes com AR, ele reduziu as taxas de sedimentação de eritrócitos e os níveis de proteína C-reativa. No entanto, nenhum tratamento de covid-19 com tofacitinibe foi relatado até o momento (Seif et al., 2020).

O baricitinibe é um inibidor seletivo de JAK1/JAK2 aprovado para o tratamento de AR. Tanto as células hospedeiras do SARS-CoV-2 (usando AT1-R) quanto um grande número de células imunes (usando recetores de citocinas) empregam JAK2 para a transdução de sinal por meio da via de sinalização JAK-STAT, assim encontrar JAKinibs adequados e eficazes ou outros medicamentos imunossupressores pode melhorar o tratamento de covid-19. Nesse sentido, os estudos mais recentes mostram que o baricitinibe é um tratamento potencial para a SDRA na covid-19. Além disso, ele pode diminuir a infectividade do vírus para as células pulmonares. O recetor ACE2 possui diversos reguladores, entre os quais a proteína quinase associada a AP2-1 (AAK1) e a quinase associada a ciclina G (GAK) mediam a endocitose dependente de clatrina. O baricitinibe não apenas interrompe a passagem e montagem intracelular do SARS-CoV-2 nas células-alvo por meio da interrupção do sinal AAK1, mas também reduz a inflamação em pacientes com SDRA (Seif et al., 2020).

Ruxolitinib é um inibidor seletivo de JAK1 e JAK2 que é aprovado para o tratamento de mielofibrose, policitemia vera e doença do enxerto contra o hospedeiro aguda refratária a esteroides. A farmacologia in vitro de ruxolitinib foi estudada usando enzimas e ensaios baseados em células. Em ensaios bioquímicos, ruxolitinib demonstrou uma inibição potente de JAK1 e JAK2, com uma meia-vida (Yeleswaram et al., 2020).

Sotrovimabe

O sotrovimabe é um anticorpo monoclonal usado no tratamento da covid-19, que se liga à proteína S do SARSCoV-2. É eficaz na redução do risco de doença grave ou hospitalização. A sua administração intramuscular demonstrou ser tão eficaz quanto a intravenosa, sendo uma opção viável na atenção primária. É autorizado nos EUA e na Europa como tratamento promissor contra a covid-19. É considerado uma preparação farmacêutica bem-vinda diante das variantes do SARS-CoV-2, como a Ómicron (Allam & Lippmann, 2022; OMS, 2023).

O Sotrovimabe desempenha um papel crucial no tratamento das pessoas afetadas pela infecção causada pela variante Ómicron do vírus. É recomendado para aqueles que não podem receber a vacina devido a contraindicações médicas, bem como para indivíduos que enfrentam comorbidades graves e aqueles com sistemas imunológicos enfraquecidos, que têm uma resposta inadequada às vacinas. Este medicamento se torna particularmente valioso quando lidamos com variantes virais que conseguem escapar da imunidade proporcionada pela vacinação ou pela recuperação de uma infecção anterior (Allam & Lippmann, 2022; OMS, 2023).

O Sotrovimabe reduz o risco de progressão da doença em pacientes de alto risco com covid-19 leve a moderada. Além disso demonstrou reduzir a percentagem de pacientes que necessitam de oxigénio. Parece ser uma escolha melhor para lidar com pacientes com covid-19 graves ou não graves. Esperançosamente, proporcionará alta eficácia em pacientes com covid-19 precoce, minimizando hospitalizações, morbidade, mortalidade e/ou sobrecarga do sistema de saúde (Allam & Lippmann, 2022; OMS, 2023).

O seu mecanismo de ação exato é desconhecido, mas parece prevenir a fusão da membrana após o vírus se ligar ao recetor da enzima conversora de angiotensina2, impedindo assim a entrada do vírus na célula. É prescrito apenas no início da doença

covid-19 leve a moderada. Os destinatários devem ser aqueles que testam positivo para o SARS-CoV-2 e têm alto risco de progredir para complicações graves e/ou hospitalização (Allam & Lippmann, 2022; OMS, 2023).

O Sotrovimabe deve ser administrado num ambiente onde as reações de hipersensibilidade, como anafilaxia, possam ser geridas com segurança. O estado clínico do paciente é monitorizado durante a infusão e deve ser observado durante pelo menos uma hora após (Allam & Lippmann, 2022).

O Sotrovimabe pode superar a replicação viral e ser direcionado contra epítomos do domínio de ligação ao recetor que são conservados entre as variantes do SARSCoV-2 e outros sarbecovírus. Esperançosamente, o Sotrovimabe permanecerá terapêuticamente ativo à medida que o SARS-CoV-2 Ómicron continue a evoluir e para infeções a partir da atual onda de doença. A concentração do medicamento necessária para diminuir a replicação viral para metade foi cerca de três vezes maior para a Ómicron do que para certas outras variantes de coronavírus. Embora a atividade neutralizante do Sotrovimabe contra a Ómicron esteja presente, a perda de atividade de alguns outros medicamentos de anticorpos monoclonais ainda é uma preocupação, portanto, o desenvolvimento de modalidades de anticorpos monoclonais ainda mais novas é necessário (Allam & Lippmann, 2022).

Casirivimab-imdevimab

Casirivimab/imdevimab é uma combinação de dois anticorpos monoclonais humanos, casirivimab e imdevimab, da classe IgG1. Estes anticorpos têm a capacidade de neutralizar a proteína *spike* do coronavírus SARS-CoV-2, o vírus que causa a covid-19 e têm demonstrado ser eficazes na luta contra o vírus em testes com animais. Uma ideia que surgiu é que a administração desses anticorpos em combinação pode ter efeitos diferentes em pacientes que já desenvolveram seus próprios anticorpos contra a proteína *spike* do vírus (chamados de seropositivos) em comparação com aqueles que ainda não o fizeram (chamados de seronegativos). A hipótese é que os efeitos podem ser mais significativos ou aplicáveis principalmente a indivíduos seronegativos, que ainda não desenvolveram uma resposta natural eficaz de anticorpos contra o vírus (Lamontagne et al., 2020).

Seu mecanismo de ação é muito plausível: eles se ligam à proteína spike do SARS-CoV-2. Dados farmacocinéticos em pacientes com covid-19 não grave mostram que concentrações antivirais de ambos os anticorpos contra variantes pré-Ômicron são alcançadas e mantidas por pelo menos 28 dias após administração intravenosa (OMS, 2023).

Concentrações antivirais pré-Ômicron também são alcançadas e mantidas usando uma dose total subcutânea de 1200 mg (600 mg de cada anticorpo) em indivíduos não infectados para profilaxia. As meias-vidas variam de 25 a 37 dias para ambos os anticorpos (OMS, 2023).

Foi sugerido que a administração do tratamento pode ter efeitos distintos em pacientes que produziram seus próprios anticorpos contra a proteína *spike* do SARSCoV-2, chamados "seropositivos", em comparação com aqueles que não produziram anticorpos, conhecidos como "soronegativos". A hipótese levantada é que os efeitos podem ser mais acentuados ou limitados a indivíduos soronegativos que ainda não desenvolveram uma resposta eficaz de anticorpos (Lamontagne et al., 2020).

Fluvoxamina

A Fluvoxamina é um medicamento antidepressivo (inibidor seletivo da recaptação de serotonina e agonista do recetor σ -1) que também possui certos efeitos anti-inflamatórios e possivelmente antivirais. Em um grande estudo realizado no Brasil. Neste estudo, a Fluvoxamina foi testada em pacientes com COVID-19 que estavam em alto risco de desenvolver uma forma grave da doença. O que se viu foi que, em comparação com um grupo que recebeu um placebo, os pacientes que tomaram Fluvoxamina (100 mg, duas vezes ao dia, durante 10 dias) tiveram uma redução de 38% na probabilidade de serem hospitalizados. Isso significa que menos pessoas precisaram ser hospitalizadas. Esses resultados são muito promissores porque a Fluvoxamina é um medicamento oral e de baixo custo (Sukhatme et al., 2021).

Inicialmente utilizado para tratar o Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), a fluvoxamina (FLV) mostrou ter a atividade mais forte entre todos os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS). O agonismo da FLV no S1R potencializa o crescimento de neuritos induzido pelo fator de crescimento nervoso (NGF) em células PC

12. O S1R é uma proteína chaperona no retículo endoplasmático com propriedades anti-inflamatórias. Os efeitos anti-inflamatórios da FLV provavelmente derivam de sua regulação do S1R, que modula as respostas imunes inatas e adaptativas. O S1R também é um regulador importante da inflamação induzida pela enzima 1α dependente de inositol (IRE1) (OMS, 2023).

A fluvoxamina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) aprovado como antidepressivo. Os efeitos antidepressivos da fluvoxamina estão relacionados à inibição do transportador de serotonina no cérebro, o que aumenta as concentrações de serotonina na fenda sináptica. Na COVID-19, vários mecanismos de ação anti-inflamatórios ou antivirais foram propostos. Inicialmente, considerou-se que o medicamento tinha propriedades anti-inflamatórias devido à suposta inibição do transportador de serotonina nas plaquetas e/ou nos pulmões. No entanto, essa suposição se baseou em evidências indiretas de modelos de doenças não relacionadas à COVID-19.

Além disso, propôs-se que o medicamento tinha propriedades antivirais direcionadas ao hospedeiro, agindo por meio do estímulo do recetor sigma-1. Embora existam algumas evidências em relação a esse recetor em outros vírus e sua influência na replicação de RNA, atualmente não existem estudos pré-clínicos publicados que demonstrem ou refutem diretamente um mecanismo semelhante na covid-19. Portanto, a plausibilidade desses efeitos requer a interpretação de evidências indiretas, uma vez que ainda não foram confirmados em estudos pré-clínicos e não estão diretamente relacionados ao mecanismo e local de ação na depressão (Sukhatme et al., 2021).

Colchicina

A colchicina é um agente potente que inibe múltiplas vias pró-inflamatórias, o que levou à ideia de que ela poderia ser útil no controle das complicações inflamatórias da covid-19. A colchicina é aprovada em alguns países, como a Espanha, para o tratamento de gota e febre mediterrânea familiar (García-Lledó et al., 2021).

Em pacientes com covid-19 que não apresentam sintomas graves da doença, a colchicina provavelmente não tem um efeito significativo na redução da mortalidade ou na necessidade de ventilação mecânica. Além disso, ela pode não ter um impacto

significativo na redução das hospitalizações, mas pode aumentar a probabilidade de efeitos colaterais que levam à interrupção do uso do medicamento (OMS, 2023).

A discussão também abordou o risco de interações com outros medicamentos e destacou que a colchicina possui uma margem de segurança estreita, especialmente em pacientes com problemas no fígado ou nos rins. A toxicidade da colchicina pode ser grave, e em alguns casos, até fatal (OMS, 2023).

As análises planejadas para comparar a colchicina com os cuidados padrão não mostraram diferenças significativas nos efeitos do medicamento com base na gravidade da doença ou na idade dos pacientes (crianças, adultos, idosos). Isso significa que, em geral, a colchicina não parece ser eficaz para tratar casos não graves de COVID-19 (OMS, 2023).

Molnupiravir

O Molnupiravir é uma pró-droga com atividade antiviral que é metabolizada para o análogo da citidina nucleosídica denominado N-hidroxicitidina (NHC). Esta substância é absorvida pelas células e transformada em trifosfato de ribonucleósido ativo (NHC-TP). O NHC-TP é integrado no RNA do coronavírus SARS-CoV-2 pela polimerase de RNA viral, resultando numa acumulação de erros no genoma viral, o que, por sua vez, inibe a replicação. Este composto age de forma distinta em comparação com o nirmatrelvir. O NHC, que é o metabólito análogo de nucleosídeo do molnupiravir, mostrou ser eficaz nos ensaios em cultura de células contra o SARS-CoV-2, com uma concentração efetiva de 50% (EC50) variando entre 0,67 e 2,66 μM . O NHC também apresentou atividade semelhante contra as variantes, incluindo a Alfa, Beta, Gama e Delta. O análogo ativo do Molnupiravir demonstrou inibir diversos vírus, incluindo o vírus da chikungunya, o vírus da encefalite equina venezuelana, o vírus sincicial respiratório, o norovírus, os vírus da gripe A e B, o vírus Ébola e os coronavírus humanos (Saravolatz et al., 2023).

Nas fases 2 dos ensaios clínicos do molnupiravir, não foram observadas substituições de aminoácidos no SARS-CoV-2 associadas à resistência ao NHC. Após 30 passagens em cultura de células, foi observada apenas uma diminuição de duas vezes na suscetibilidade. O NHC também mostrou boa atividade em cultura de células contra o

vírus com substituições na polimerase associadas a uma diminuição na sensibilidade ao remdesivir, o que indica a ausência de resistência cruzada (Saravolatz et al., 2023).

Molnupiravir é administrado oralmente duas vezes ao dia, ao contrário do remdesivir, que é administrado por infusão intravenosa uma vez ao dia. Em voluntários saudáveis, o molnupiravir (800 mg) alcança concentrações plasmáticas máximas de seu metabólito ativo de 3600 ng/mL. Isso é mais alto do que o do remdesivir (2200 ng/mL). No entanto, a meia-vida intracelular do metabólito ativo do molnupiravir é mais curta em linhagens celulares humanas (3h) em comparação com a do metabólito ativo do remdesivir (35h). O molnupiravir mantém a atividade contra as variantes Alfa e Beta in vivo, e as variantes Delta e Ômicron in vitro (Saravolatz et al., 2023).

Bloqueadores do receptor de interleucina-6 (IL-6)

A interleucina-6 (IL-6) é uma proteína libertada em resposta a infecções e desencadeia vias inflamatórias como parte da resposta imune aguda do corpo. Afeta várias partes do nosso corpo, incluindo células do sistema imunológico, células do fígado e células-tronco do sangue. Ela desempenha um papel importante em problemas de saúde relacionados à inflamação e doenças do coração. Em condições inflamatórias, como a covid-19, os níveis de IL-6 tendem a aumentar. Quanto mais grave a doença, mais alta pode ser a concentração de IL-6 no sangue. Isso também está associado à necessidade de internação em unidades de cuidados intensivos em pacientes com covid-19. Embora outros sinais de inflamação possam aumentar de 2 a 100 vezes em crianças com a Síndrome Inflamatória Multissistêmica da covid-19 (PIMS), os níveis de IL-6 podem ficar ainda mais elevados, às vezes ultrapassando em mais de 1000 vezes o limite considerado normal (Afshar et al., 2022).

Tocilizumab e sarilumab são exemplos de anticorpos monoclonais utilizados para bloquear o recetor da interleucina-6 (IL-6), uma citocina inflamatória. Estes agentes biológicos têm sido aprovados para diversas indicações clínicas, tais como o tratamento da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, arterite de células gigantes, uveíte não infecciosa, e certos tipos de neoplasias (Afshar et al., 2022).

O aspeto notável reside na observação de que, em determinados contextos médicos, a presença elevada de marcadores laboratoriais, tais como a proteína C reativa

(PCR) ou a desidrogenase láctica (LDH), sugere uma possível resposta favorável à terapia com tocilizumab e sarilumab. Quando eficazes, estes agentes farmacológicos podem reduzir significativamente a mortalidade, prevenir a SDRA e atenuar a resposta inflamatória exacerbada no organismo (Afshar et al., 2022).

Nesse contexto, ocorre uma reorientação do uso desses agentes, em que sua aplicação é expandida para o tratamento da covid-19, apesar de terem sido inicialmente concebidos para uma finalidade terapêutica distinta. A eficácia desses fármacos no tratamento da covid-19 está intrinsecamente relacionada à importância da IL-6 no desenvolvimento da patologia, e não simplesmente à quantidade de medicamento administrada (OMS, 2023).

Ivermectina

A ivermectina é um agente antiparasitário que interfere na função dos nervos e músculos de helmintos ao se ligar aos canais de cloreto ativados por glutamato (Lamontagne et al., 2020).

A ivermectina é um medicamento acessível e amplamente disponível, até mesmo em regiões com recursos limitados. No entanto, na visão do GDG (Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes), sua acessibilidade e baixo custo não justificam seu uso, uma vez que os benefícios em relação à COVID-19 ainda são altamente incertos, e há preocupações contínuas sobre possíveis danos. Embora o custo por paciente possa ser baixo, o GDG está preocupado que seu uso desvie recursos e atenção de tratamentos comprovadamente eficazes, como corticosteroides em pacientes graves de covid-19 e outras intervenções de apoio (OMS, 2023).

Além disso, o uso generalizado da ivermectina para tratar a COVID-19 poderia reduzir o fornecimento do medicamento para o tratamento de outras doenças para as quais ele é claramente indicado, o que poderia levar a escassez, especialmente em programas de controle e erradicação de parasitas helmínticos. Também é importante considerar outras doenças endêmicas que podem ser agravadas pelo uso de corticosteroides. Se os corticosteroides forem administrados no tratamento da COVID-19, a decisão de utilizar a ivermectina em áreas onde a infecção por *Strongyloides* é comum pode ser deixada ao

critério dos médicos encarregados do tratamento. No entanto, é importante frisar que a ivermectina não é uma opção de tratamento direto para a COVID-19 em si (OMS, 2023).

Corticosteroides sistêmicos

Os corticosteroides sistêmicos possuem propriedades anti-inflamatórias devido à sua capacidade de inibir genes pró-inflamatórios e reduzir citocinas inflamatórias, o que os torna uma possível intervenção médica para atenuar uma resposta inflamatória exacerbada. Como foi referido são agentes farmacológicos utilizados no tratamento de condições caracterizadas por processos inflamatórios e autoimunes, como a artrite reumatoide, asma, doença de Crohn e lúpus eritematoso sistêmico. Estes compostos, como a metilprednisolona, a dexametasona e a hidrocortisona, podem ser administrados oralmente ou por via intravenosa, apresentando diferentes níveis de potência anti-inflamatória e efeitos relacionados com a regulação de minerais. Nos estágios iniciais da pandemia do SARS-CoV-2, o papel dos corticosteroides permanecia ambíguo. O uso de corticosteroides em outras indicações, como SDRA e choque séptico, comprovou ser benéfico, ao passo que sua administração em outras pneumonias virais respiratórias está associada à redução na depuração viral e ao aumento das infecções secundárias (FakhriRavari et al., 2021).

O mecanismo de ação dos corticosteroides reside na sua capacidade de penetrar nas células e interagir com os recetores intracelulares de glucocorticoides. Esta interação culmina na modulação da expressão genética, suprimindo genes envolvidos na produção de citocinas pró-inflamatórias e estimulando genes relacionados com citocinas anti-inflamatórias. Além disso, os corticosteroides inibem a diferenciação de macrófagos e a libertação de citocinas inflamatórias, como a IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e TNF (FakhriRavari et al., 2021).

Estas propriedades tornam os corticosteroides uma opção terapêutica potencialmente eficaz no tratamento de síndromes de libertação de citocinas associadas a doenças respiratórias graves, como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e a SDRA, ou em infecções respiratórias graves, como a COVID-19 (WHO, 2023).

Hidroxicloroquina

Cloroquina e hidroxicloroquina são antimaláricos comumente usados e medicamentos para doenças autoimunes que possuem algumas propriedades bioquímicas com efeitos antivirais. As drogas funcionam inibindo a ligação do vírus ao tecido do hospedeiro, aumentando o pH endossomal necessário para a fusão vírus/célula, bem como interferindo na glicosilação de recetores celulares, o ACE2 (Abdullahi & Sarmast, 2020).

A hidroxicloroquina e a cloroquina não parecem reduzir a mortalidade ou a necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19. Também não parece haver evidência sólida de que esses medicamentos diminuam o tempo de internação hospitalar. No entanto, não podemos descartar a possibilidade de um pequeno aumento no risco de morte e necessidade de ventilação mecânica com o uso da hidroxicloroquina (Kumar et al., 2021).

Além disso, o uso da hidroxicloroquina pode aumentar o risco de diarreia, náusea e vômitos, o que, em ambientes com recursos de saúde limitados, pode levar a problemas como desidratação, pressão baixa e lesão renal aguda. A questão de saber se a hidroxicloroquina pode causar problemas cardíacos graves, como arritmias potencialmente fatais, ainda é incerta e precisa de mais estudos (OMS, 2023).

Análises detalhadas não encontraram diferenças significativas nos efeitos da hidroxicloroquina com base na gravidade da doença ou na idade dos pacientes. Também não parece que a adição de azitromicina à hidroxicloroquina tenha um impacto significativo nos resultados (OMS, 2023).

No geral, a evidência disponível sugere que o uso da hidroxicloroquina e cloroquina para tratar a COVID-19 não é muito eficaz e pode ter efeitos colaterais prejudiciais. Portanto, esses medicamentos não são amplamente recomendados como tratamento para a COVID-19 (OMS, 2023).

Plasma convalescente

O plasma convalescente é uma abordagem de tratamento que envolve a recolha de plasma sanguíneo de pessoas que recuperaram da infecção por COVID-19. Este plasma contém anticorpos que o sistema imunitário destas pessoas produziu para combater o vírus. A ideia por trás deste tratamento é que estes anticorpos podem ser usados para

ajudar outras pessoas que estão atualmente infectadas com o vírus. Os anticorpos têm a capacidade de neutralizar o vírus e reduzir a quantidade de vírus no corpo, o que pode ajudar no combate à doença. Além disso, estes anticorpos também podem desempenhar um papel na ativação do sistema imunitário do paciente, ajudando-o a combater a infecção de forma mais eficaz (Uddin et al., 2020).

Em pacientes com casos não graves, o uso do plasma convalescente não parece ter um impacto significativo na redução da mortalidade. Também não parece afetar a necessidade de ventilação mecânica. No entanto, não existem dados disponíveis para avaliar se o uso do plasma convalescente aumenta ou diminui o risco de hospitalização, portanto, seus efeitos nesse aspecto são incertos. Além disso, o uso do plasma convalescente não parece estar associado a um aumento significativo nos riscos de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI), sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO) ou reações alérgicas (OMS, 2023).

O mecanismo de ação primário proposto para o plasma convalescente envolve a transferência de anticorpos neutralizantes produzidos endogenamente presentes no plasma de pacientes previamente infectados e recuperados para pacientes com infecção ativa. Portanto, a plausibilidade subjacente desse mecanismo de ação depende se concentrações de anticorpos suficientes permanecem após a diluição do doador para o receptor. Assim, o título de anticorpos neutralizantes no plasma do doador, bem como o volume administrado, provavelmente são importantes (OMS, 2023).

Variantes

No decorrer da pandemia da COVID-19 surgiram um número de variantes de SARS-CoV-2, algumas das quais preocupantes para a comunidade científica pela sua maior infecciosidade ou por causar doenças mais graves, resultando em maior letalidade (Palmeira et al., 2020).

O SARS-CoV-2 está sujeito a um alto nível de mutação genômica, levando a uma deriva antigênica que resulta na evasão do reconhecimento pelo sistema imunológico durante o processo de adaptação ao hospedeiro. Em comparação com a cepa ancestral, várias variantes apresentam características distintas. No final de 2020, a OMS classificou essas variantes com base em suas características e no risco que representam para a saúde

pública global, categorizando-as como variantes de interesse (VOIs), variantes de preocupação (VOCs) e variantes sob monitoramento (VUMs) (Zhou et al., 2022).

Variantes de Interesse (VOIs) e Variantes de Preocupação (VOCs) do SARSCoV-2 representa um grande desafio para a eficácia das vacinas existentes. A OMS designou cinco VOCs até o momento, incluindo *Alpha*, *Beta*, *Gamma*, *Delta* e *Ômicron* (Zhou et al., 2022).

De acordo com a CDC, uma variante do SARS-CoV-2 é um vírus com um código genético que pode conter uma ou mais mutações. No caso do SARS-CoV-2, um grupo de variantes com mudanças genéticas semelhantes (por exemplo, linhagem ou grupo de linhagens) foi designado pela OMS como uma VOC ou VOI devido às características compartilhadas que podem exigir ação de saúde pública. Uma linhagem de vírus é um grupo de vírus intimamente relacionados com um ancestral comum. Uma VOC do SARS-CoV-2 representa uma variante para a qual existe evidência de aumento na transmissibilidade, doença mais grave (por exemplo, aumento nas hospitalizações ou mortes), uma redução significativa na neutralização por anticorpos gerados durante infecção anterior ou vacinação, redução na eficácia de tratamentos ou vacinas, ou falhas em testes diagnósticos. Além disso, a declaração de uma variante como uma VOC pode exigir uma ou mais medidas apropriadas de saúde pública, como notificação à OMS sob regulamentos internacionais de saúde, relatórios ao CDC, esforços locais ou regionais para controlar a disseminação, aumento na triagem ou pesquisa para determinar a eficácia de vacinas e tratamentos contra a variante. Além disso, com base nas características da variante, considerações adicionais podem incluir o desenvolvimento de novos diagnósticos ou modificações em vacinas ou tratamentos (Zhou et al., 2022).

A geração de novas variantes de um vírus segue dois mecanismos básicos: mutações pontuais aleatórias (Alpha, Beta, Gamma, Mu, Delta e Omicron evoluíram por meio desse mecanismo) e recombinação (coronavírus, vírus influenza, HIV, etc.). Os fatores responsáveis pela diversidade genética, no caso dos coronavírus, são mutações associadas à recombinação, transferência horizontal de genes ou duplicação de genes. A recombinação homóloga e a transferência de genes contribuem para o genoma maior, aumentando a plasticidade para a aquisição e modificação de genes. Isso resulta em coronavírus adquirindo a capacidade de explorar novos hospedeiros por meio da interação entre sua proteína *spike* e vários recetores celulares do hospedeiro. As linhagens B.1.1.7,

B.1.351, P.1 e B.1.1.529 correspondentes às variantes alfa, beta, gama e ômicron são encontradas com altas taxas de transmissão (Chavda et al., 2022).

A variante B.1.1.7, também conhecida como variante Alfa, foi identificada no Reino Unido em setembro de 2020 e teve seu nome atribuído em 18 de dezembro de 2020. Ela possui 17 mutações em seu material genético, sendo que 9 delas afetam a proteína spike do vírus. Uma dessas mutações, chamada N501Y, desempenha um papel importante ao aumentar a capacidade do vírus de se ligar aos receptores das células humanas, tornando-o mais eficaz em infectar as células hospedeiras. Além disso, essa variante é associada a uma menor detecção de um gene específico, indicando uma possível ausência parcial desse gene (Li et al., 2022).

Em vista disso, pensa-se que os coronavírus desta linhagem sejam 30-50% mais infecciosos e 55% mais letais do que outras variantes atualmente em circulação. Após a sua descoberta em dezembro de 2020, emergiu rapidamente de forma exponencial em vários países do mundo, encontrando-se em circulação em cerca de 110 países (Palmeira et al., 2020).

A variante B.1.351, também conhecida como variante Beta, foi identificada pela primeira vez na África do Sul em maio de 2020. Ela possui várias mutações na proteína spike do vírus, incluindo três que estão localizadas em uma parte importante dessa proteína, tornando-a mais eficaz em se ligar aos receptores das células humanas. Isso a torna mais contagiosa e menos suscetível a tratamentos com anticorpos ou soros. Um estudo no Reino Unido mostrou que essa variante tem uma taxa de reprodução mais alta em comparação com a cepa original do vírus, o que significa que é mais fácil de ser transmitida de pessoa para pessoa (Zhou et al., 2022).

A terceira variante do SARS-CoV-2, chamada de variante P.1 ou Gama, foi inicialmente encontrada no Brasil em novembro de 2020 e foi oficialmente identificada em 11 de janeiro de 2021. Essa variante possui 12 mutações na proteína spike do vírus, incluindo três mutações na região de ligação ao receptor (RBD), que são semelhantes às aquelas encontradas na variante B.1.351. De acordo com um estudo realizado no Reino Unido, a variante Gamma é significativamente mais transmissível, com uma taxa de transmissão estimada entre 1,7 a 2,4 vezes maior. Além disso, a infecção com a variante

P.1 está associada a um aumento de 1,2 a 1,9 vezes na probabilidade de resultar em morte em comparação com outras variantes (Zhou et al., 2022).

A variante Delta, também conhecida como B.1.617.2, surgiu na Índia em 2020 e se espalhou rapidamente pelo mundo, levando a OMS a classificá-la como uma preocupação global em maio de 2021. Ela possui várias mutações na proteína *spike*, incluindo uma chamada P681R, que a torna mais capaz de se replicar e se espalhar. Pesquisas mostraram que a Delta tem uma carga viral muito alta, tornando-a altamente infecciosa, especialmente em pessoas não vacinadas (Zhou et al., 2022).

Comparada a outras variantes, como a Alfa, a Delta tem uma capacidade ainda maior de se replicar e se espalhar, o que a torna mais transmissível. Estudos também revelaram que a Delta infecta mais pessoas não vacinadas do que a Alfa. Em resumo, a variante Delta é altamente contagiosa, aumentando o risco de hospitalização e reduzindo a eficácia das respostas imunológicas (Zhou et al., 2022).

A variante Ômicron do SARS-CoV-2, que é a mais recente, foi designada como uma preocupação em novembro de 2021. Ela possui várias linhagens diferentes, cada uma com muitas mutações em sua composição. Algumas dessas mutações tornam a Ômicron mais capaz de se ligar às células humanas e, portanto, mais transmissível. Outras mutações reduzem a capacidade do sistema imunológico de neutralizar o vírus (Hui et al., 2022).

Estudos mostraram que a Ômicron é altamente contagiosa e se multiplica rapidamente no trato respiratório humano. Além disso, essa variante parece ser menos suscetível à neutralização por parte do sistema imunológico, o que significa que as vacinas e infecções anteriores podem oferecer menos proteção contra ela. Surpreendentemente, apesar de sua alta taxa de transmissão, a variante Ômicron parece causar doenças menos graves do que a variante Delta, pelo menos com base nos dados iniciais de hospitalizações nos Estados Unidos. Essa menor gravidade pode ser devido à alta taxa de vacinação, que ajuda a reduzir a gravidade das infecções (Hui et al., 2022).

A variante Ômicron é altamente contagiosa e pode escapar parcialmente da resposta imunológica, mas sua relação com a gravidade da doença ainda está sendo estudada. A vacinação continua sendo uma ferramenta importante para reduzir o impacto dessa variante e prevenir doenças graves (Hui et al., 2022).

Dentro desse grupo de variantes, as variantes Alfa e Delta se destacaram por serem altamente contagiosas, enquanto as variantes Beta e Gama desenvolveram uma notável capacidade de evitar a resposta imunológica. No entanto, a variante Ômicron surgiu com uma alta capacidade de infectar e, ao mesmo tempo, pode contornar a maioria das vacinas contra a COVID-19. Compreender como as mutações afetam as características relacionadas à capacidade de infecção e à capacidade de escapar da resposta imunológica é fundamental para uma análise mais precisa da eficácia das vacinas e para ajustar adequadamente as estratégias de vacinação (Li et al., 2022).

Vacinas

A vacinação é fundamental para prevenir a infecção por COVID-19 ou diminuir sua gravidade. Foram desenvolvidas várias vacinas, cada uma com diferentes níveis de eficácia contra as VOCs (Chavda et al., 2022).

Atualmente, existem três tipos comuns de vacinas contra o vírus SARS-CoV-2: vacinas de mRNA, vacinas de vetor adenoviral e vacinas inativadas. As vacinas de mRNA consistem apenas no código genético de um único antígeno do SARS-CoV-2, como a proteína S, envolvido numa cápsula e entregue por nanopartículas lipídicas. Quando a vacina de mRNA é injetada no corpo, as células humanas usam o código genético viral para produzir o antígeno codificado, desencadeando uma resposta do corpo e a produção de anticorpos. Em contraste, as vacinas de vetor adenoviral geralmente utilizam o DNA do antígeno da proteína S. Em vez de nanopartículas lipídicas, essas vacinas usam um vírus modificado (diferente do SARS-CoV-2) como vetor para fornecer as informações genéticas. Quando esses adenovírus com DNA para a proteína S entram no corpo, as proteínas virais são produzidas e desencadeiam respostas imunológicas. As vacinas inativadas utilizam vírus SARS-CoV-2 que foram inativados por meio de produtos químicos, calor ou radiação. Esses vírus inativados contêm antígenos que, quando injetados no corpo, provocam uma resposta imunológica (Chavda et al., 2022).

De acordo com a Organização pan-americana (OPAS, 2023) dez vacinas contra a COVID-19 receberam aprovação da OMS e têm recomendações para utilização. Estas vacinas são produzidas por vários fabricantes, incluindo Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford, Janssen, Moderna, Sinopharm, Sinovac, Bharat, Novavax, Casino e Valneva. A OMS continua a avaliar outras vacinas que se encontram em diferentes fases

de ensaios clínicos e pré-clínicos. Além disso, algumas autoridades reguladoras nacionais em diferentes países autorizaram também o uso de vacinas adicionais contra a COVID-19 nos respectivos territórios.

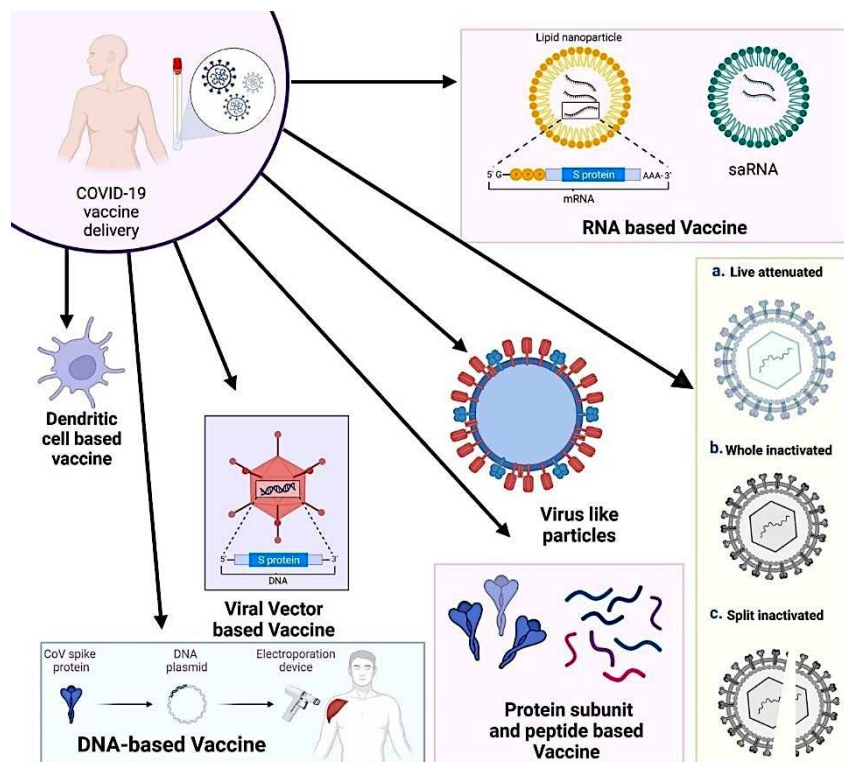


Figura 4. Diferentes tipos de plataformas de vacinas exploradas para a COVID-19. Adaptado Chavda et al. (2022).

Pfizer BioNTech-Comirnaty

A vacina BNT162b2 é uma vacina de mRNA contra a COVID-19. Em estudos, ela mostrou uma eficácia de 91% contra a infecção sintomática pelo SARS-CoV-2 quando administrada em duas doses com um intervalo de 21 dias. A imunogenicidade, ou seja, a capacidade de gerar uma resposta imunitária, aumenta quando o intervalo entre as doses é estendido para 12 semana (OMS, 2022; Zhou et al., 2022).

Apesar da eficácia inicial, houve uma diminuição da proteção ao longo do tempo, especialmente contra variantes como a Delta e a Ómicron, embora a proteção contra doenças graves tenha sido mantida.

Para abordar essa diminuição da proteção, foi administrada uma terceira dose da vacina BNT162b2 aproximadamente 6 meses após a segunda dose. Essa terceira dose

estimulou uma resposta imunitária forte e abrangente, esperando-se que forneça proteção prolongada contra a COVID-19, incluindo contravariantes preocupantes (OMS, 2022; Zhou et al., 2022).

O risco de COVID-19 grave e morte aumenta acentuadamente com a idade. Estudos realizados após a introdução da vacina demonstraram alta eficácia e bons perfis de segurança nesse grupo etário, incluindo pessoas muito idosas. A vacinação é recomendada para pessoas mais velhas sem limite superior de idade (OMS, 2022; Zhou et al., 2022).

AstraZeneca/Oxford

A vacina AZD1222, também conhecida como ChAdOx1 nCoV-19, é uma vacina de vetor de adenovírus não replicante baseada em chimpanzés desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela AstraZeneca. Ela contém a proteína S completa do SARS-CoV-2 com uma sequência adjuvante. A eficácia da AZD1222 na prevenção da COVID-19 sintomática varia, sendo eficaz contra algumas variantes, como Alpha e Gamma, porém menos eficaz contra a variante Beta. Houve relatos de casos de trombose e trombocitopenia após a vacinação, levando a suspensões temporárias em alguns países, mas a relação causal não foi definitivamente estabelecida (Zhou et al., 2022).

Janssen

A vacina Ad26.COV2.S contra a COVID-19 é uma vacina de vetor adenoviral recombinante, contendo uma proteína spike do SARS-CoV-2. Esta vacina não contém adjuvantes, conservantes, materiais de origem animal ou tecido fetal (OMS, 2022).

Em ensaios clínicos e estudos após a introdução, a eficácia da vacina após uma única dose mostrou proteção contra COVID-19 moderada a grave com início pelo menos 14 dias após a administração (67% de eficácia) e pelo menos 28 dias após a administração (66% de eficácia). A eficácia contra COVID-19 grave a crítica foi de 77% para início em ≥ 14 dias e 85% para início em ≥ 28 dias. Essa eficácia se manteve em diferentes grupos de gênero, idade e etnia (Zhou et al., 2022).

Em relação às variantes de preocupação, nos EUA, onde as variantes emergentes não eram predominantes durante o ensaio da vacina, a eficácia contra COVID-19 moderada a grave foi de 74%. Na África do Sul, onde a variante Beta era predominante, a eficácia foi de 52% contra COVID-19 moderada a grave. No Brasil, onde uma variante da linhagem P.2 era predominante, a eficácia foi de 68% contra COVID-19 moderada a grave (Zhou et al., 2022).

Os níveis de anticorpos neutralizantes e de ligação ao SARS-CoV-2 aumentam ao longo do tempo, permanecendo estáveis até pelo menos 6 meses após a vacinação em participantes de 18 a 55 anos. Em participantes com 65 anos ou mais, os níveis de anticorpos foram mais baixos e tiveram uma queda mais pronunciada ao longo do tempo (Zhou et al., 2022).

A eficácia contra hospitalização e doença grave permanece alta ao longo de 5 a 6 meses de estudo, mesmo durante o surgimento e predominância da variante Delta. Um estudo na África do Sul mostrou que a vacina Ad26.COV2.S manteve sua eficácia mesmo durante as fases predominantes das variantes Beta e Delta (Zhou et al., 2022).

As reações adversas mais comuns após a vacinação incluíram dor no local da injeção, eritema, inchaço, dor de cabeça, fadiga, mialgia, náusea e febre. As reações adversas locais foram mais frequentes do que as sistêmicas. Além disso, foram avaliadas várias outras reações adversas em relação à vacinação (Zhou et al., 2022).

Moderna

A vacina Moderna-mRNA-1273 é uma vacina baseada em RNA desenvolvida pela Moderna. Ela utiliza a tecnologia de RNA para induzir uma resposta imunológica, visando a proteína spike do SARS-CoV-2. Em um ensaio clínico de fase III, a vacina demonstrou uma eficácia de 94,1% contra a COVID-19 (OMS, 2022; Zhou et al., 2022).

Alguns efeitos colaterais comuns da vacina incluem dor ou inchaço no local da injeção, dor de cabeça, náuseas, vômitos, dores musculares, dores nas articulações, cansaço, calafrios e febre. Houve também relatos raros de reações alérgicas graves, como dificuldade para respirar, inchaço do rosto e garganta, batimento cardíaco acelerado, erupção cutânea e fraqueza. É importante notar que a vacina demonstrou ser altamente

eficaz na prevenção da doença COVID-19 e seus benefícios superam os riscos associados aos efeitos colaterais relatados (OMS, 2022; Zhou et al., 2022).

Sinopharm

A vacina BIBP contra a COVID-19 é uma vacina que utiliza o vírus SARSCoV-2 inativado, tornando-o incapaz de causar a doença, e contém um adjuvante de hidróxido de alumínio para melhorar a resposta imunológica. Um extenso ensaio clínico de fase 3, conduzido em vários países, mostrou que a administração de duas doses da vacina, com um intervalo de 21 dias entre elas, tem uma eficácia de 79% na prevenção de infecções sintomáticas pelo SARS-CoV-2. Isso foi avaliado 14 ou mais dias após a segunda dose. Além disso, a vacina demonstrou uma eficácia de 79% na prevenção de hospitalizações relacionadas à COVID-19.

É importante notar que a representação de mulheres no ensaio clínico foi limitada. O período médio de acompanhamento disponível nas evidências revistas foi de 112 dias (OMS, 2022).

Dados adicionais sobre a eficácia e segurança da vacina COVID-19 BIBP foram apresentados à OMS em janeiro de 2022, incluindo informações sobre a proteção de longo prazo da vacina (até 240 dias após a administração da segunda dose), eficácia em adultos mais velhos e em grupos com comorbidades subjacentes, bem como informações sobre doses de reforço. Até o momento, um número limitado de estudos sobre a eficácia da vacina foi publicado (OMS, 2022).

Os dados revisados pela OMS sustentam a conclusão de que os benefícios conhecidos da vacina COVID-19 BIBP superam os riscos conhecidos ou considerados possíveis (OMS, 2022).

No que diz respeito aos indivíduos mais velhos, o ensaio clínico de fase 3 teve uma amostra relativamente pequena de participantes com 60 anos ou mais, e os dados nesse grupo etário permanecem limitados. No entanto, os dados disponíveis até março de 2021 indicam que a eficácia da vacina em pessoas com 60 anos ou mais contra doenças sintomáticas, após um acompanhamento médio de 213 dias, foi de 80% (intervalo de confiança de 95%: 5-98%). Não houve diferença significativa na segurança após a imunização entre pessoas com 60 anos ou mais e pessoas com idades entre 18 e 59 anos.

Estudos de eficácia e segurança pós-introdução são necessários para avaliar adequadamente esse grupo etário (OMS, 2022).

Sinovac

A vacina Sinovac-CoronaVac é uma vacina de vírus inativados administrada por via intramuscular, que requer um adjuvante para estimular a resposta imune. Estudos demonstraram que a vacina tem efeitos colaterais leves, como dor no local da injeção, e a ocorrência de febre é menor em comparação com outras vacinas contra a COVID-19 (Zhou et al., 2022).

Sua eficácia varia de acordo com as variantes do vírus. Contra a variante Gamma, a vacina foi 46,8% eficaz contra COVID-19 sintomática e 55,5% eficaz contra hospitalização, ≥ 14 dias após a segunda dose. Em relação à variante Um, a vacina mostrou uma eficácia de 67,2% na prevenção da hospitalização e 77,1% na prevenção de mortes. Para a variante Ômicron, a eficácia da vacina foi de 37,9% contra infecções documentadas em crianças de 3 a 5 anos, ≥ 14 dias após a segunda dose.

Apesar das variações na eficácia em relação às variantes, a vacina continua sendo uma ferramenta importante na prevenção da COVID-19, especialmente em populações mais jovens e vulneráveis (Zhou et al., 2022).

Bharat

A vacina BBV152, também conhecida como Covaxin, é uma vacina inativada que utiliza o vírus completo do SARS-CoV-2 cultivado em células Veras. Ela foi desenvolvida pela Bharat Biotech, na Índia, e contém uma substância chamada IMDG, que estimula a resposta imunológica, juntamente com gel de hidróxido de alumínio. Esta vacina é administrada em duas doses, com um intervalo de quatro semanas entre elas. As vacinas inativadas, como a BBV152, não podem se replicar e são consideradas seguras, pois não podem infectar os indivíduos. IMDG e alumínio são adjuvantes adicionados para aumentar a resposta imunológica.

Em um estudo de fase 3 realizado na Índia, a BBV152 demonstrou ser eficaz em cerca de 77,8% na prevenção de casos sintomáticos de COVID-19 e oferece uma proteção

de cerca de 65,2% contra a variante Delta do vírus. No entanto, estudos mostraram que o sangue de pessoas vacinadas com a BBV152 não neutraliza eficazmente a variante P.1 do vírus. Além disso, a vacina produz níveis de anticorpos neutralizantes semelhantes à variante Alfa, mas reduz em três vezes a capacidade de neutralização contra a variante Beta, embora tenha demonstrado ser promissora na neutralização da variante Delta (OMS, 2022.).

Em adultos com menos de 60 anos, a eficácia foi de 79%, enquanto em pessoas com 60 anos ou mais, foi de 68%. A vacina demonstrou uma eficácia de 93% contra a COVID-19 grave. Também proporcionou uma eficácia de 64% contra a infecção assintomática pelo SARS-CoV-2 (OMS, 2022).

A BBV152 apresentou um perfil de segurança aceitável, com reações de hipersensibilidade raras e não graves. Reações alérgicas graves (anafilaxia) não foram relatadas nos estudos clínicos da BBV152 (OMS, 2022).

Novavax

A vacina NVX-CoV2373 resultou de uma colaboração entre a empresa de biotecnologia americana Novavax e a fundação Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. Ela é uma vacina de subunidade recombinante produzida usando um sistema de expressão de células de insetos chamado baculovírus-Sf9. Essa vacina contém a proteína S completa do vírus SARS-CoV-2, que foi estabilizada em uma conformação pré-fusão, e é acompanhada por um adjuvante chamado Matrix-M™, que é baseado em saponina (OMS, 2022).

Durante um período em que a variante B.1.351 estava se espalhar amplamente na África do Sul, os ensaios clínicos de fase 2ª-b indicaram que a NVX-CoV2373 oferece proteção cruzada contra essa variante Beta. Em termos simples, a vacina demonstrou uma eficácia de 51% contra a B.1.351 em pessoas não infectadas pelo HIV. Já os ensaios clínicos de fase 3 mostraram que a vacina Novavax proporcionou uma proteção de 96,4% contra a Covid-19 com sintomas e 86,3% contra a variante Alpha (OMS, 2022).

Os resultados também mostraram uma eficácia de 100% contra doenças graves em todos os grupos etários nos estudos realizados nos Estados Unidos, México e Reino

Unido. A vacina foi bem tolerada, com efeitos colaterais geralmente leves e raros casos de reações alérgicas graves (OMS, 2022).

Cansino

A vacina AD5-nCOV, também conhecida como Convidecia, foi desenvolvida pela CanSino Biologics em cooperação com a Academia de Ciências Médicas Militares. Ela é uma vacina baseada em adenovírus, composta por um vetor do adenovírus tipo 5 (Ad5) defeituoso na replicação, que incorpora o gene completo que codifica a proteína S do vírus (OMS, 2022).

Um ensaio clínico de fase 1 demonstrou que a Convidecia é segura, bem tolerada e pode induzir respostas imunológicas tanto do tipo humoral quanto celular. Já o estudo de fase 2 mostrou que a AD5-nCOV induziu respostas específicas de anticorpos neutralizantes (nAb) e células T (OMS, 2022).

Em fevereiro de 2021, um ensaio clínico realizado no Paquistão indicou que a AD5nCOV é eficaz na prevenção de casos sintomáticos, com uma eficácia de 65,7%, e 100% eficaz na prevenção de casos graves da doença. Isso sugere que a vacina é capaz de proporcionar proteção significativa contra a COVID-19.

Valneva

A vacina VLA2001 é uma vacina completa, purificada e inativada contra o SARS-CoV-2, o vírus que causa a COVID-19. Esta vacina é composta pelo vírus inativado inteiro, que é adsorvido a um adjuvante de alumínio com um agonista do recetor *Toll-like* 9 (CpG 1018). Após a administração da vacina, a proteína *spike* do SARS-CoV-2 e outros antígenos virais de superfície estimulam a produção de anticorpos neutralizantes e outros anticorpos funcionais, bem como respostas imunes celulares (tipo Th1) direcionadas contra a proteína *spike* e outras proteínas de superfície. Essas respostas imunológicas são consideradas importantes para a proteção contra a COVID-19. É importante notar que as vacinas inativadas não podem se replicar e, portanto, não podem infectar os indivíduos (OMS, 2022).

Garantir o acesso equitativo às vacinas contra a COVID-19 é um aspeto crítico dos esforços globais de controlo da pandemia. A OMS, em colaboração com vários parceiros, desenvolveu a iniciativa COVAX para facilitar a distribuição de vacinas a países em todo o mundo, independentemente da sua situação económica.

Além disso, a OMS tem estado ativamente empenhada em facilitar a transferência de tecnologia para melhorar as capacidades de produção local em várias regiões. Ao apoiar a transferência de conhecimento e tecnologia, a OMS pretende expandir as capacidades de produção de vacinas e superar as restrições de fornecimento. Além da segurança, a eficácia das vacinas contra a COVID-19 determina a sua capacidade de prevenir a infeção, reduzir a gravidade da doença e contribuir para a imunidade coletiva. As vacinas aprovadas pela OMS demonstraram taxas de eficácia notáveis em ensaios clínicos em larga escala. Por exemplo, tanto as vacinas *PfizerBioNTech* como a Moderna demonstraram taxas de eficácia de cerca de 95% na prevenção da COVID-19 sintomática.

Medidas de prevenção

No início da pandemia não havia tratamento antiviral específico nem vacina disponível para prevenir a COVID-19. A melhor maneira de prevenir a infeção era evitar a exposição a este vírus. As principais estratégias de prevenção e controle foram relatadas em três níveis, incluindo o nível nacional, o nível da população relacionada ao caso e o nível da população em geral (Salahshoori et al., 2021).

A pandemia da COVID-19 apresentou um desafio significativo para os sistemas de saúde globais, economias e sociedades em geral. Para mitigar a propagação do vírus, diversas medidas preventivas foram implementadas em todo o mundo (Salahshoori et al., 2021).

Para prevenir a propagação da infeção viral, foi necessário adotar protocolos especiais e seguir várias diretrizes anunciadas pela comissão nacional de saúde. Na China, as diretrizes para controlar a propagação do vírus eram baseadas em programas importantes de isolamento e grande desinfecção. A prevenção de infeções hospitalares em instituições médicas, a identificação de contatos, o isolamento de casos, a desinfecção ambiental e o uso de equipamentos de proteção pessoal eram as principais diretrizes incluídas nos níveis nacionais da China (Salahshoori et al., 2021).

Medidas de Proteção Individual e Práticas de Higiene

Uma das medidas mais cruciais para prevenir a propagação da COVID-19 é a adoção de medidas de proteção individual e práticas de higiene. Isso inclui o uso de máscaras faciais, a manutenção da higiene das mãos, a prática da etiqueta respiratória e o distanciamento social. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso de máscaras não cirúrgicas em ambientes públicos, especialmente quando o distanciamento social é um desafio (OMS, 2020a). A lavagem frequente e adequada das mãos com água e sabão, ou a utilização de desinfetantes para as mãos contendo pelo menos 60% de álcool, é essencial para eliminar qualquer potencial vírus nas mãos (CDC, 2021).

Campanhas de Vacinação

O desenvolvimento e a administração generalizada de vacinas eficazes contra a COVID-19 ofereceram esperança no controle da pandemia. As vacinas ajudam a prevenir doenças graves, hospitalização e morte. A vacinação não só proporciona proteção individual, mas também ajuda a alcançar a imunidade coletiva, reduzindo assim as taxas de transmissão. No entanto, a implementação bem-sucedida de programas de vacinação exige que se aborde a hesitação em vacinar, garantindo o acesso equitativo e fortalecendo as infraestruturas de saúde para acomodar campanhas de imunização em massa. Reforçar a confiança do público, combater a desinformação e garantir uma comunicação transparente são essenciais para promover a aceitação da vacina e alcançar a cobertura vacinal desejada. As campanhas de vacinação têm sido implementadas a nível mundial, visando grupos prioritários e expandindo-se gradualmente para atingir toda a população. As evidências científicas apoiam a eficácia e segurança das vacinas contra a COVID-19, a estabelecer a imunidade coletiva e a reduzir a transmissão do vírus (Rubin, 2021).

Equipamento de proteção individual (EPI)

O uso de máscaras faciais, a higiene das mãos e a etiqueta respiratória adequada são vitais na prevenção da transmissão da COVID-19. As máscaras faciais, especialmente

os respiradores N95, demonstraram ser eficazes na redução do risco de inalação viral. Além disso, a higiene das mãos, predominantemente através da lavagem regular das mãos com água e sabão, tem sido demonstrada como uma medida eficaz na prevenção da transmissão de infecções respiratórias. No entanto, o uso consistente e correto de EPI tem enfrentado desafios em termos de disponibilidade, acessibilidade e conformidade pública (Suardi et al., 2021).

Por exemplo, estudos demonstraram que a utilização adequada de EPI, incluindo luvas, máscaras, batas e proteção ocular, reduz significativamente a transmissão de doenças infecciosas em ambientes de saúde. Isto não só protege os profissionais de saúde contra doenças, mas também evita a propagação de infecções a pacientes vulneráveis. Da mesma forma, a implementação de dispositivos de segurança contra perfuro cortantes e de protocolos de prevenção de picadas de agulha levou a uma diminuição substancial dos ferimentos com agulhas entre os profissionais de saúde (Salahshoori et al., 2021).

Rastreamento de contatos e medidas de quarentena

O rastreamento de contactos desempenhou um papel vital na identificação e isolamento de indivíduos que poderiam ter sido expostos à COVID-19. Envolveu a identificação de contactos próximos de casos confirmados e a recomendação de autoisolamento ou quarentena por um período específico. O rastreio de contactos pôde ser melhorado através da utilização de aplicações móveis, que ajudaram a identificar potenciais exposições e facilitaram o isolamento e testes imediatos (Ferretti et al., 2020).

Ventilação adequada e gestão da qualidade do ar

A importância de uma boa ventilação e qualidade do ar na prevenção da transmissão da COVID-19 não pode ser exagerada. Espaços interiores mal ventilados representam um risco maior do que espaços bem ventilados devido à quantidade cumulativa de gotículas respiratórias exaladas contendo o vírus. A ventilação adequada, combinada com sistemas eficazes de filtragem de ar e tecnologias de purificação do ar, pode ajudar a minimizar a concentração de aerossóis em ambientes fechados, reduzindo assim o risco de transmissão (Morawska & Milton, 2020).

Restrições de viagem e controlo de fronteiras

Dada a natureza altamente transmissível do vírus, as restrições de viagem e as medidas de controlo de fronteiras foram amplamente utilizadas por vários países. O encerramento temporário das fronteiras, a imposição de medidas de quarentena obrigatórias e a realização de testes aos viajantes desempenharam um papel significativo na limitação da importação e propagação do vírus. No entanto, as restrições às viagens têm graves implicações socioeconómicas, afetando setores como o turismo, o comércio internacional e a interligação global. O desenvolvimento de estratégias coordenadas internacionalmente e de protocolos de testes padronizados pode ajudar a encontrar um equilíbrio entre a salvaguarda da saúde pública e a minimização das consequências adversas das restrições de viagem (Morawska & Milton, 2020).

Conscientização e Educação em Saúde Pública

Promover a conscientização e a educação em saúde pública é crucial para prevenir a propagação da COVID-19. Isto inclui a divulgação de informações precisas e atualizadas sobre o vírus, sua transmissão, sintomas, medidas preventivas e a importância da vacinação. Os governos, as organizações de saúde e os meios de comunicação social têm a responsabilidade de fornecer mensagens claras e consistentes ao público, dissipando a desinformação e abordando as preocupações. As campanhas educativas devem ser culturalmente apropriadas, acessíveis a diversas populações e direcionadas aos principais grupos demográficos (UNICEF, 2020).

Além disso, são cruciais medidas de proteção que abordem o bem-estar psicológico dos profissionais de saúde. A natureza do seu trabalho, especialmente em ambientes de alto estresse, pode levar ao esgotamento, fadiga por compaixão e problemas de saúde mental. Ao implementar estratégias que promovam o equilíbrio entre vida pessoal e profissional, proporcionem acesso a serviços de apoio à saúde mental e reconheçam a importância do autocuidado, as organizações de saúde podem aumentar a satisfação no trabalho e reduzir as taxas de rotatividade (Rushton et al., 2019).

As medidas de proteção também têm um impacto significativo na satisfação profissional dos profissionais de saúde. Um ambiente de trabalho seguro e favorável, onde

o bem-estar dos funcionários é priorizado, contribui para níveis mais elevados de satisfação profissional e desempenho geral no trabalho (Suardi et al., 2021).

Quando os profissionais de saúde se sentem adequadamente protegidos e apoiados, é mais provável que sintam satisfação no trabalho, o que leva a um aumento da motivação e da produtividade. Isto, por sua vez, influencia positivamente os resultados do atendimento ao paciente e o desempenho organizacional. Medidas de proteção que promovam um ambiente de trabalho positivo, como uma gestão favorável, uma distribuição justa da carga de trabalho e oportunidades de crescimento e desenvolvimento profissional, são essenciais para promover a satisfação profissional entre os profissionais de saúde (Suardi et al., 2021).



Figura 5. Infografia com várias informações de segurança relacionadas à doença infecciosa COVID-19, causada pelo vírus SARS- CoV-2. Adaptado de Salahshoori et al., 2021.

Manifestações orais da COVID-19

Lesões e sintomas na cavidade oral

As infecções orais estão associadas a várias doenças sistêmicas, como diabetes e doenças cardiovasculares, que aumentam as taxas de hospitalização e mortalidade por

COVID-19. A infecção aguda e grave por COVID-19, juntamente com os tratamentos associados, pode agravar condições autoimunes pré-existentes na área da orofaringe, levando a infecções fúngicas oportunistas, boca seca, úlceras e gengivite devido a um sistema imunológico enfraquecido e/ou mucosa oral suscetível⁴⁰. Muitas destas lesões, como úlceras e bolhas, mucosite oral, eritema difuso, boca seca e gengivite ulcerativa necrosante aguda, são dolorosas e requerem tratamento imediato (Fierro et al., 2022a).

Perda de paladar e olfato no início da infecção por COVID-19 foi relatada em alguns pacientes. Uma análise sistemática dos sintomas clínicos da COVID-19 revelou que alguns pacientes apresentam sintomas únicos, incluindo distúrbios orais, como disfunção gustativa, doenças da mucosa oral, doenças das glândulas salivares, gengivite e periodontite.

A disfunção gustativa é uma das manifestações orais mais comuns da COVID-19. Alguns pacientes com COVID-19 relataram disfunções no paladar e no olfato. Devido ao aumento no número de pacientes com COVID-19 que apresentam disfunções no paladar e no olfato, o CDC incluiu "Perda recente de paladar ou olfato" como um sintoma da COVID-19 diagnosticada como infecção por SARS-CoV-2 (Hao et al., 2022).

Em uma pesquisa envolvendo 69 pacientes com disfunções olfativas e gustativas, 75,4% foram diagnosticados com COVID-19. Além disso, a disfunção gustativa pode ser usada como critério para o diagnóstico da COVID-19 (Hao et al., 2022).

Alterações na saliva e glândulas salivares

A saliva é considerada uma das maiores vias de transmissão do vírus, sendo que os pacientes infectados pelo coronavírus têm os seus resultados positivos (Duarte et al., 2021).

Existem três maneiras para o SARS-CoV-2 ser encontrado na saliva: através do contato de gotículas de fluídos trocados continuamente entre o trato respiratório e a cavidade oral; através do sangue com presença do SARS-CoV-2 que entra em contato com a cavidade oral por meio do fluído cervical e a partir da infecção das glândulas salivares, que consequentemente irá eliminar partículas contaminadas na saliva pelos ductos salivares (Sabino-Silva et al., 2020; Sharma et al., 202).

O SARS-CoV-2 entra nas células hospedeiras por meio de recetores ACE2 abundantes nas células epiteliais da cavidade oral, o que pode explicar o envolvimento da cavidade oral na infecção pelo SARS-CoV-2. Alguns sintomas como disfagia, inchaço ou dor nas glândulas salivares ou rosto estão relacionados com a covid-19 (Sharma et al., 2022).

A disfagia e o inchaço frequente ou dor nas glândulas salivares ou no rosto são outros sintomas orais relacionados à COVID-19. A ectasia das glândulas salivares é uma manifestação oral comum. Relatos de parotidite relacionada à COVID-19 e sialadenite da glândula submandibular sugerem que a parotidite aguda pode ser uma manifestação precoce da COVID-19. Em uma análise do envolvimento oral, a ectasia das glândulas salivares foi observada em 43% dos pacientes com COVID-19, sugerindo que uma resposta inflamatória excessiva nas glândulas salivares pode indicar a presença do SARS-CoV-2. Curiosamente, vírus do SARSCoV-2 foram detetados na saliva dos pacientes antes do surgimento das lesões pulmonares evidentes, o que pode ser causado pela infecção pelo SARS-CoV-2 nas glândulas salivares, explicando a infecção assintomática por COVID-19 (Sharma et al., 2022).

Após a infecção do SARS-CoV-2 nas células orais, mediante o reconhecimento dos recetores ACE2, ocorre danos nos tecidos ou células, desencadeando, assim, manifestações orais da COVID-19. Ensaaios com anticorpos específicos para ACE2 comprovaram que a disfunção gustativa em pacientes com COVID-19 está diretamente relacionada à infecção direta das células gustativas humanas localizadas na parte dorsal da língua. Além disso, o SARS-CoV-2 também foi detetado na glândula submandibular de pacientes com COVID-19. Adicionalmente, análises por IHQ (imuno-histoquímica) de tecidos labiais com lesões semelhantes a bolhas revelaram que a proteína spike do SARS-CoV-2 estava presente de forma positiva nas células dos ácinos e ductos das glândulas salivares menores. Curiosamente, testes de micronúcleo demonstraram que a morte das células da mucosa oral era induzida pelo SARS-CoV-2 (Sharma et al., 2022).

Além disso, foi proposto que a lise das células epiteliais das glândulas salivares infetadas estimula a secreção excessiva de citocinas inflamatórias, causando danos aos tecidos das glândulas salivares. De maneira crucial, a hibridização in situ (ISH) e a imunofenotipagem evidenciaram que a característica histológica mais comum nas glândulas salivares infetadas é a presença de inflamação crônica, incluindo inflamação linfocítica e lesões epiteliais (Sharma et al., 2022).

Relação entre Doença Periodontal e Complicações da COVID-19

A doença periodontal, uma doença gengival inflamatória grave, afeta principalmente as estruturas de suporte dos dentes, a gengiva e o osso alveolar, e está frequentemente associada à má higiene bucal e à idade. Como o organismo humano normalmente responde à infecção bacteriana por meio da inflamação, esse processo pode resultar em uma "tempestade de citocinas", onde proteínas são libertadas e associadas a uma resposta inflamatória exuberante que destrói tecidos em outras partes do corpo (Rusu et al., 2021).

A presença da carga viral do SARS-CoV-2 foi indicada até mesmo em bolsas periodontais, uma vez que já foi identificada na saliva. Portanto, a transmissão do vírus pode estar intimamente relacionada às interações da saliva, transformando os tecidos orais em um possível depósito. Nesse contexto, várias suposições foram formuladas associando a doença periodontal ao SARS-CoV-2. Com base em múltiplos estudos, surgiu a conjectura de que a doença periodontal representa um fator de risco para o desenvolvimento da COVID-19, com possíveis manifestações orais em casos mais graves. Além disso, as bolsas periodontais poderiam servir como um possível reservatório do vírus, e há uma conexão entre as citocinas da periodontite e do SARS-CoV-2. Portanto, pacientes com doença periodontal podem agravar o quadro da COVID-19 (Duarte et al., 2021).

As bactérias orais associadas à doença periodontal podem ser inaladas, resultando em pneumonia por aspiração. As condições respiratórias têm um impacto significativo na saúde e bem-estar humanos. Essas enfermidades são amplamente difundidas e acarretam um ônus substancial à saúde e aos custos dos cuidados médicos. Pesquisas anteriores indicam que pacientes internados em unidades de terapia intensiva frequentemente apresentam higiene bucal deficiente, o que, por conseguinte, aumenta a colonização por patógenos respiratórios. Desse modo, a cavidade oral pode atuar como um potencial foco de infecção para doenças respiratórias devido à colonização microbiana (Duarte et al., 2021).

Por outro lado, a alta prevalência de doença periodontal entre pacientes com doenças metabólicas, como obesidade e diabetes, e doenças cardiovasculares está bem documentada. Esses tipos de comorbidades, que afetam a saúde sistêmica, também são conhecidos por aumentar o risco de COVID-19 grave. A associação entre doença periodontal e COVID-19 grave pode ajudar a identificar grupos de risco e estabelecer recomendações pertinentes (Rusu et al., 2021).

Um estudo com 568 pacientes mostrou uma clara associação entre periodontite e níveis elevados de biomarcadores associados à doença grave por COVID-19, bem como complicações, incluindo morte, internação em UTI e necessidade de ventilação assistida (Rusu et al., 2021).

Bactérias orais, como os patógenos periodontais *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella intermedia*, podem acelerar doenças infecciosas virais, como a COVID-19, e agravar danos pulmonares. Citocinas como interleucina 1 (IL1) e fator de necrose tumoral (TNF), que estão presentes na saliva como consequência de sua atividade bacteriana, podem facilmente alcançar os pulmões (Rusu et al., 2021).

A má higiene oral, uma consequência frequente de baixa renda ou problemas psicológicos, pode levar à agravamento da COVID-19 devido à aspiração de bactérias periodonto páticas, que induzem a expressão de ACE-2, um recetor conhecido para o SARS-CoV-2, e a produção de citocinas inflamatórias no trato respiratório inferior. A hospitalização de longo prazo de pacientes com COVID-19 leva a uma redução nos cuidados médicos dentários profissionais. A má higiene oral e o acesso limitado aos cuidados dentários em pacientes com COVID-19 podem aumentar as trocas interbacterianas entre a cavidade oral e os pulmões e, assim, o risco de uma infecção respiratória muito mais grave (Rusu et al., 2021).

O grau de inflamação periodontal pode ajudar a determinar a gravidade da infecção por COVID-19. O tratamento odontológico e periodontal de rotina também pode ajudar a diminuir os sintomas da COVID-19. (Rusu et al., 2021) A presença da carga viral do SARS-CoV-2 foi sugerida mesmo em bolsas periodontais, uma vez que já foi detetada na saliva. Desta forma, a transmissão do vírus pode estar estreitamente relacionada com as interações da saliva, o que torna os tecidos orais num possível reservatório (Duarte et al., 2021).

O impacto na saúde oral

No início da pandemia, havia uma falta de compreensão sobre como o SARSCoV-2 era transmitido, o que resultou na implementação de medidas que se ajustaram às orientações em constante evolução fornecidas por associações odontológicas e autoridades governamentais. A obtenção de cuidados dentários revelou-se um desafio para muitos indivíduos, abrangendo não apenas aqueles que procuravam consultas

regulares de dentista e procedimentos de limpeza dentária, mas também aqueles com problemas de saúde oral mais graves. Os dentistas receberam instruções para evitar procedimentos dentários planejados durante o surto de COVID-19, limitando-se a atender apenas pacientes com dor aguda ou aqueles que necessitavam de assistência odontológica urgente. Ademais, eles foram aconselhados a evitar procedimentos que pudessem gerar aerossóis, como o uso de turbinas, peças de mão e seringas de ar-água. No entanto, esses instrumentos são essenciais para a entrega de tratamento odontológico de alta qualidade.

As incertezas relativas à transmissão do vírus pelo ar, os riscos associados aos aerossóis potencialmente infecciosos gerados durante procedimentos dentários, e mesmo a escassez de equipamento de proteção pessoal (EPI) levaram as autoridades reguladoras em todo o mundo a emitir diretrizes que restringiam ou proibiam os serviços médicos dentários. Como resultado, muitos países testemunharam o encerramento completo de consultórios públicos e privados ou a imposição de restrições à prestação de cuidados de emergência. (Benzian et al., 2021; Suardi et al., 2021)

As modificações na operação das clínicas dentárias incluíram a ampliação dos intervalos entre os pacientes e a redução do número de pacientes atendidos para minimizar o contato na sala de espera. Além disso, houve um aumento na frequência de desinfecção das instalações, a coleta de informações médicas adicionais sobre possíveis exposições ao vírus ou sintomas de COVID-19, e a implementação de protocolos de tratamento mais rigorosos. Vale ressaltar que o SARS-CoV-2 pode permanecer viável em superfícies por um período que varia de algumas horas a vários dias, dependendo das características da superfície, temperatura e umidade. Isso enfatizou a importância da desinfecção abrangente de todas as superfícies nas clínicas odontológicas. Cada área na sala de espera foi considerada um potencial ponto de risco de infecção. Portanto, além de garantir uma adequada circulação de ar através da ventilação, todas as superfícies, incluindo cadeiras, revistas e portas que poderiam entrar em contato com a equipe médica e os pacientes, foram tratadas como suspeitas de contaminação. A retirada completa de folhetos e revistas das instalações também foi recomendada (Suardi et al., 2021).

Para reduzir a quantidade de pessoas presentes nas clínicas odontológicas, os acompanhantes dos pacientes foram solicitados a aguardar do lado de fora ou em seus veículos, com exceção dos casos em que os pacientes não tinham condições de chegar à consulta por conta própria devido a problemas de saúde. Na sala de espera, as cadeiras foram marcadas e sinalizadas para garantir o distanciamento social adequado. Além disso,

todo o sistema de condicionamento de ar exigiu medidas rigorosas e frequentes de descontaminação para garantir um ambiente seguro para pacientes e profissionais de saúde (Suardi et al., 2021).

Pacientes com sintomas de COVID-19 e problemas dentários foram, em geral, admitidos apenas em hospitais ou clínicas designadas que dispusessem de capacidades de controlo de infeção aumentadas, tais como salas com pressão negativa. Além das restrições de acesso ao atendimento dentário, os fatores de risco de contágio e as condições socioculturais e sociodemográficas contribuíram para o agravamento dos problemas de saúde oral. Isso é especialmente verdadeiro para as populações mais vulneráveis da sociedade, como idosos, pacientes com deficiências, pacientes com histórico de doenças crônicas, distúrbios psicológicos, imunocomprometidos, pacientes de baixa renda e pacientes que vivem em ambientes com acesso limitado a oportunidades de cuidados de saúde (Benzian et al., 2021; Fierro et al., 2022b).

Um estudo conduzido em março de 2020 envolvendo 650 dentistas de 30 países na Europa, Ásia, Austrália e América do Norte revelou que 66% dos inquiridos manifestaram a vontade de encerrar as suas práticas até que se verificasse uma diminuição significativa nos casos de COVID-19. Além disso, 87% dos indivíduos manifestaram receio de serem infetados, 92% demonstraram preocupações acerca de infetar membros das suas famílias, e 72% admitiram sentir-se nervosos ao interagir com pacientes em proximidade física (Suardi et al., 2021).

Impacto dos efeitos psicológicos da Pandemia na saúde oral

Durante o período de uma pandemia, as pessoas vivem em um ambiente de constante vulnerabilidade e risco, o que causa incerteza, confusão e uma consciência aguda do potencial de doenças, doenças prolongadas e morte. Além disso, há a incerteza econômica devido à diminuição do salário, à perda de emprego estável. Essas alterações no estilo de vida fundamental podem ser tão graves e estressantes quanto a própria doença, devido às demandas sociais ou psicológicas (Fierro et al., 2022b).

O isolamento social e seu impacto na saúde mental são talvez os aspetos mais desafiadores que muitos indivíduos enfrentaram, independentemente daqueles que lidam diretamente com o vírus. Embora as políticas de *lockdown* impostas tenham efetivamente reduzido a disseminação da infeção, o isolamento social causado pela quarentena levou a

um aumento de emoções negativas e efeitos psicológicos, incluindo confusão, raiva, perda do controle da própria vida, ansiedade e depressão entre a população em geral (P. J. Chen et al., 2021).

A pandemia de COVID-19 forçou diversos países a adotarem medidas de quarentena como uma ferramenta fundamental para controlar a propagação da doença. A incerteza em relação à progressão da doença, a falta de acesso a itens básicos, as perdas financeiras e uma percepção ampliada de risco contribuíram para intensificar esses sentimentos. Além disso, durante a fase inicial da pandemia, informações imprecisas e uma comunicação inadequada pelos meios de comunicação agravaram ainda mais a situação (Dubey et al., 2020).

Os efeitos psicológicos imediatos da quarentena são diversos e incluem irritabilidade, medo de contrair e transmitir o vírus para familiares, raiva, confusão, frustração, solidão, negação, ansiedade, depressão, insônia, desespero e até mesmo pensamentos suicidas. Além disso, a quarentena prolongada está associada a sintomas de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), sendo que a gravidade desses sintomas está relacionada à duração da quarentena. As consequências pós-quarentena também podem incluir angústia socioeconômica significativa devido a perdas financeiras, como empregos e estabilidade econômica (Dubey et al., 2020).

A depressão e a ansiedade aumentaram consideravelmente entre os idosos devido à pandemia. Embora a incerteza e o medo de contrair e espalhar a COVID-19 tenham impulsionado principalmente sentimentos de ansiedade, o isolamento social exacerbou ainda mais as sequelas mentais da pandemia. Sentimentos de negligência também surgiram entre indivíduos que não tinham acesso à assistência necessária para manter sua saúde e cuidados. Deficiências na manutenção de padrões em seus hábitos de higiene e alimentação também contribuíram significativamente para a depressão e ansiedade. Entre os idosos que dependiam da assistência de familiares, amigos ou vizinhos, também houve um aumento nos sentimentos de ser um fardo e um sentimento de inutilidade, o que levou à frustração, depressão e ansiedade (P. J. Chen et al., 2021).

No caso de crianças e adolescentes, o impacto da pandemia não se refletiu diretamente em infecções graves, mas sim em seu desenvolvimento social, cognitivo e emocional. Aqueles de origens socioeconômicas mais baixas enfrentaram maior risco de violência doméstica e abuso infantil, especialmente devido ao fechamento das escolas,

que aumentou os níveis de ansiedade e depressão devido à pressão para ter sucesso no ensino online (P. J. Chen et al., 2021).

Outra questão importante é a estigmatização e o isolamento social enfrentados por aqueles que estiveram não só em quarentena, mas que também foram diagnosticados com COVID-19. Isso se manifesta na forma de discriminação, desconfiança e evitação por parte da comunidade, o que pode gerar sentimentos de insegurança e isolamento (Dubey et al., 2020).

A pandemia da COVID-19 causou uma conscientização global, ansiedade e angústia generalizadas, o que é uma resposta psicológica natural às condições em constante mudança. No entanto, a exposição constante a informações, muitas vezes conflitantes, por meio das redes sociais e da mídia online, também contribuiu para aumentar o estresse e a confusão (Dubey et al., 2020).

Uma pesquisa realizada em abril de 2020 com 365 dentistas no norte de Itália relatou que 6,2% dos inquiridos experienciaram ansiedade de forma intensa, 37,4% de forma leve e 23,6% de forma moderada. Sentimentos de tristeza intensa foram reportados por 12,6% dos indivíduos, enquanto 9,3% manifestaram raiva intensa. Por outro lado, 44,1% dos inquiridos não experienciaram qualquer sentimento de raiva. Isso sugere que os impactos psicológicos da pandemia não se limitaram aos pacientes que enfrentaram problemas dentários devido à situação, mas também afetaram a equipe médica dentária. Isso ocorreu porque os procedimentos odontológicos poderiam representar uma via de transmissão da doença se os profissionais não adotassem as medidas de proteção adequadas. Em outras palavras, tanto os pacientes quanto os profissionais de medicina dentária foram afetados psicologicamente pela pandemia, devido ao risco de infecção associado aos tratamentos dentários quando as precauções necessárias não eram tomadas (Suardi et al., 2021).

Distúrbios temporomandibulares e bruxismos associados à Pandemia

Distúrbio temporomandibular (DTM) representa um conjunto de condições dolorosas que impactam significativamente o funcionamento da articulação temporomandibular (ATM), juntamente com os músculos responsáveis pela mastigação. A dor que se manifesta na região circundante à ATM pode ser atribuída a uma variedade de causas, incluindo patologias intrínsecas à articulação, disfunções de estruturas

adjacentes ou uma complexa combinação de ambos esses fatores. Entre os sintomas mais comuns dos DTMs estão a dor na área da articulação da mandíbula e dos músculos da mandíbula, bem como ruídos de estalos ou trituração ao abrir ou fechar a boca, ou ao mastigar, bocejar ou mesmo falar (Caldeira et al., 2023; Kmeid et al., 2020).

Os DTMs podem estar relacionados a dores de cabeça, dor no pescoço e desconforto nas têmporas ou nos dentes. Os DTMs refletem a disfunção do sistema mastigatório, sendo uma de suas principais causas o estresse e problemas psicossociais (Caldeira et al., 2023).

Enquanto isso o bruxismo é uma condição patológica que causa diferentes alterações na cavidade oral do paciente. Os principais sinais e sintomas orais são fadiga e/ou dor nos músculos mastigatórios, limitação da movimentação da mandíbula, dor periodontal, erosão dentária e fraturas nos dentes ou restaurações. Também podem ser observadas dor oral e facial, dor de cabeça ou dor muscular no pescoço ou parte superior das costas (Fierro et al., 2022).

As etiologias do DTM englobam uma gama de influências, incluindo fatores biológicos, ambientais (como o tabagismo), fatores emocionais (notadamente, a presença de depressão e ansiedade), componentes sociais e aspectos cognitivos. Um estudo relevante documentou uma correlação significativa entre os sintomas da DTM e condições psicológicas, como depressão, ansiedade, bem como comportamentos orais anômalos, com destaque para o bruxismo, e traços histéricos, particularmente em adolescentes (Caldeira et al., 2023).

As incertezas sobre a origem e natureza do vírus e sobre a capacidade dos governos de prevenir sua disseminação, a falta de confiança no sistema de saúde e em sua capacidade de lidar com novos casos, o medo de infecção, a desinformação e sentimentos de solidão e raiva em pessoas em quarentena devido à falta de socialização desempenham papéis importantes no desenvolvimento e manutenção do DTM, bem como os pacientes submetidos a terapia intensiva que recebem tratamentos medicamentosos prolongados, têm um sistema imunológico comprometido ou estão sob estresse psicológico, podem ocorrer respostas somáticas, como o bruxismo e outros hábitos parafuncionais. Esses efeitos, embora tenham uma origem multifatorial, estão fortemente associados à ansiedade, ao estresse e à depressão (Almeida-Leite et al., 2020; Fierro et al., 2022).

Estudos identificaram um aumento no número de pessoas que rangem os dentes e sentem dor oral durante a pandemia de COVID-19 como consequência do aumento do estresse devido a preocupações com a saúde, perda de emprego e isolamento ou separação de familiares. Por outro lado, o estresse, a ansiedade e a depressão devido à COVID-19 levaram ao aumento da dor orofacial, DTM e sintomas de bruxismo (Almeida-Leite et al., 2020).

Mesmo no período em que a pandemia estava mais controlada, pacientes do grupo de riscos limitavam as suas consultas dentárias apenas para emergências, o que não foi o caso do DTM e bruxismo. À medida que foram negligenciadas, essas condições pioraram (Kmeid et al., 2020).

Profissionais de saúde, incluindo dentistas, também foram relatados como experimentando níveis moderados a graves de ansiedade devido às possíveis repercussões da COVID-19 (Fierro et al., 2022).

Impacto financeiro

O conceito de cuidados essenciais de saúde oral deve ser considerado em dois níveis: a nível macro, onde os cuidados de saúde oral são vistos como parte de um conjunto mais amplo de serviços de saúde, e a nível micro, onde há intervenções específicas que podem ser consideradas como cuidados essenciais ou avançados (Benzian et al., 2021).

A saúde é um direito humano fundamental, incluindo a saúde oral. Isso significa que deve haver serviços de saúde pública universalmente disponíveis para proteger contra riscos comuns e doenças, garantindo que todos tenham acesso equitativo. No entanto, muitas vezes os cuidados de saúde oral são tratados como uma responsabilidade privada, deixando o financiamento e a cobertura a cargo do indivíduo (Benzian et al., 2021).

Defende-se que, a nível do sistema de saúde em geral, os cuidados de saúde oral devem ser integrados como parte dos serviços de saúde essenciais. Embora em muitos países isso já aconteça e não haja distinção entre cuidados de saúde oral e geral, quais intervenções são consideradas essenciais podem variar de acordo com as autoridades nacionais, levando em consideração as necessidades e recursos locais (Benzian et al., 2021).

As alterações anteriormente mencionadas tiveram um impacto significativo na comodidade do trabalho dentário, aumentaram os custos dos tratamentos e reduziram a disponibilidade dos serviços odontológicos. O stress financeiro e a ansiedade são aspetos importantes da saúde mental financeira, que podem afetar o bem-estar cognitivo, emocional e relacional de um indivíduo. De acordo com um inquérito telefónico realizado entre 24 de março e 2 de abril de 2020 na Alemanha, após 135 dias de restrições, entre 12% a 29% das clínicas não conseguiram cobrir os seus custos operacionais. Quanto mais longas forem as restrições, os encerramentos associados, a redução no número de pacientes e o aumento na quantidade de novos Equipamentos de Proteção Individual (EPIs), piores serão as condições das clínicas odontológicas (Suardi et al., 2021).

A necessidade de introduzir os mencionados EPIs adicionais veio acompanhada de custos adicionais. Desde o início da pandemia, os custos das medidas de proteção pessoal e dos desinfetantes adicionais aumentaram. Como o número de pacientes foi reduzido e os custos aumentaram, alguns dentistas foram obrigados a introduzir taxas adicionais para cada consulta ou a aumentar o preço dos tratamentos. Uma avaliação económica parcial foi realizada no Brasil, utilizando o método de custeio baseado na atividade para calcular a compra dos EPIs e das soluções de descontaminação recomendadas para as clínicas odontológicas durante a pandemia de COVID-19. Foram comparados dois cenários - pré-COVID-19 e pós-COVID-19, com base em preços de pelo menos 3 cotações online feitas em maio de 2020 (Suardi et al., 2021).

O cenário pré-COVID-19 incluía o uso padrão de luvas descartáveis, máscaras descartáveis, toucas descartáveis, aventais descartáveis e óculos de segurança. O cenário pós-COVID-19 incluía o uso de luvas descartáveis, máscaras N95/FFP2, máscaras descartáveis, toucas descartáveis, coberturas de sapato descartáveis, batas médicas impermeáveis, aventais descartáveis, óculos de proteção e protetores faciais. Cada item descartável era substituído após cada paciente. A bata médica impermeável era recomendada para ser usada durante todo o dia. Os dentistas e higienistas dentais foram aconselhados a usar óculos de proteção e protetores faciais, que eram desinfetados entre os pacientes. O custo dos óculos de proteção e protetores faciais era distribuído pelo número de utilizações, e o equipamento era recomendado para ser substituído a cada 6 meses (Suardi et al., 2021).

Os resultados do estudo mencionado acima mostram que as alterações nos protocolos de biossegurança durante a pandemia de COVID-19 aumentaram

significativamente os custos das consultas odontológicas. A maioria dos custos fixos, como os custos de pessoal, materiais e parcelas, é difícil de reduzir e requer reduções. Um grande número de custos, como os custos de desinfetantes, EPIs e materiais descartáveis, tende apenas a aumentar. Sem um aumento nos custos dos serviços, as clínicas odontológicas não conseguirão sobreviver. No entanto, um aumento nos custos dos tratamentos significa uma diminuição na disponibilidade dos serviços odontológicos, e, enquanto quase todos os setores, grandes e pequenos, estão à beira de perder terreno, o setor de saúde bucal não é exceção (Suardi et al., 2021).

A medicina dentária pode oferecer mais do que o Estado pode pagar, implantes dentários e branqueamento dentário são apenas dois exemplos. Como resultado, existe um sistema de dois níveis na prestação de cuidados dentários há muito tempo. É simplesmente um fato da vida que nem todos podem receber ou pagar tratamentos "de ponta". A capacidade dos pacientes de arcar com esses custos ou a ansiedade em relação aos altos custos dos cuidados dentários sempre foi uma preocupação (Cope & Chestnutt, 2023).

No entanto, a atual crise de custo de vida, agravada pela pandemia de COVID-19, nos coloca em uma situação em que mais pacientes podem não conseguir pagar nem mesmo pelos cuidados dentários básicos fornecidos Estado. Embora pacientes que recebam certos benefícios estatais não sejam cobrados por esses cuidados, e haja um esquema de baixa renda para ajudar algumas pessoas de baixa renda, muitas vezes são aqueles que não se qualificam para esses benefícios que estão enfrentando dificuldades financeiras, principalmente devido aos impactos econômicos da pandemia (Cope & Chestnutt, 2023).

Os dentistas, em particular, enfrentaram um elevado risco de infecção devido à proximidade com a cavidade oral. Seguindo as recomendações da Associação Dentária Americana (ADA) e dos CDC, os dentistas encerraram os seus consultórios, permitindo apenas consultas de emergência de março a maio de 2020. A maioria dos dentistas registou uma redução de mais de 95% na recolha durante esse período de encerramento. À medida que as clínicas dentárias reabriram, muitas tiveram de efetuar alterações nas suas rotinas de trabalho. Pequenas empresas, nomeadamente clínicas médicas e dentárias, enfrentaram perturbações económicas e no funcionamento das suas atividades. Os médicos inquiridos relataram uma diminuição no número de consultas de pacientes, o que

se correlacionou diretamente com uma redução na receita e frequentemente levou a reduções no pessoal (Liu et al., 2022).

Diminuição do volume de pacientes

A pandemia impactou significativamente a lucratividade dos consultórios odontológicos devido ao declínio no volume de pacientes. O medo e a apreensão em torno do vírus dissuadiram os pacientes de procurar tratamento dentário de rotina ou eletivo, resultando em uma redução substancial nas consultas. De acordo com um estudo realizado pela American Dental Association (ADA), os consultórios odontológicos experimentaram uma diminuição média do volume de pacientes durante os primeiros meses da pandemia. O imenso fardo de consultas canceladas e tratamentos adiados levou a um declínio imediato nas receitas dos consultórios odontológicos (Liu et al., 2022).

Aumento dos custos operacionais

Os consultórios odontológicos enfrentaram uma pressão financeira crescente devido aos elevados custos operacionais resultantes da pandemia. Protocolos de segurança aprimorados, incluindo a compra de equipamentos de proteção individual (EPI) e a implementação de medidas rigorosas de controle de infecções, impuseram encargos financeiros substanciais aos consultórios odontológicos. O custo apenas dos EPI aumentou exponencialmente, durante os primeiros meses da pandemia. Além disso, a necessidade de maiores protocolos de higienização e desinfecção exigiu recursos adicionais, levando a despesas adicionais para consultórios odontológicos. Equilibrar essas novas despesas e ao mesmo tempo aderir a regulamentações rígidas de saúde prejudicou ainda mais a estabilidade financeira dos consultórios odontológicos (Cope & Chestnutt, 2023).

Serviços Restritos

Outra consequência da pandemia para os consultórios odontológicos foi a introdução de restrições aos serviços dentários não essenciais. Os governos e as associações dentárias em todo o mundo aplicaram diretrizes temporárias para limitar os procedimentos dentários apenas a casos de emergência e urgentes. Esta limitação na prestação de serviços odontológicos de rotina teve graves repercussões nas receitas dos

consultórios odontológicos. Restringir os serviços a emergências reduz significativamente o volume de pacientes, agravando a crise financeira enfrentada pelos consultórios odontológicos. As restrições prolongadas aos serviços dentários também resultaram numa procura reprimida, complicando ainda mais o processo de recuperação dos consultórios dentários pós-pandemia (Suardi et al., 2021).

Mudanças no comportamento do paciente

A pandemia não apenas impactou os consultórios dentários no imediato, mas também deverá induzir mudanças de longo prazo no comportamento dos pacientes. O medo e o risco percebido associado às consultas odontológicas alteraram as atitudes dos pacientes em relação à procura de atendimento médico dentário oportuno. Uma pesquisa da ADA descobriu que os pacientes planeavam adiar consultas dentárias de rotina ou tratamentos odontológicos devido a preocupações com a COVID-19. Esta mudança de comportamento representa uma ameaça significativa à estabilidade financeira dos consultórios dentários, uma vez que os tratamentos tardios podem levar a condições dentárias mais graves e subsequentes tratamentos complexos. Os profissionais de medicina dentária devem adotar estratégias para reconstruir a confiança dos pacientes e abordar as suas apreensões através de uma maior comunicação e transparência para garantir a viabilidade a longo prazo das suas práticas (Cope & Chestnutt, 2023).

Impacto da pandemia na educação

As universidades médicas e dentárias que educaram futuros médicos e dentistas também enfrentaram um problema. Muitas universidades introduziram o ensino online ou híbrido. O distanciamento social continuou a ser um dos meios mais eficazes de proteção contra a infeção. Portanto, aulas com um maior número de estudantes, como palestras e seminários, foram totalmente transferidas para plataformas online. Todos os tipos de avaliação de conhecimento, como exames e testes, também foram realizados online. Se essas soluções poderiam ou não produzir efeitos mensuráveis na educação teve de ser avaliado no futuro (Suardi et al., 2021).

A pandemia de COVID-19 teve um grande impacto na formação dos estudantes de medicina dentária. Muitas áreas de estudo da medicina dentária envolve a combinação de conceitos teóricos com a aquisição de habilidades práticas. Diferentemente de muitos

outros campos de estudo, a odontologia requer que os estudantes adquiram experiência prática realizando procedimentos odontológicos em pacientes reais (Goriuc et al., 2022). No entanto, devido à pandemia, muitos desses procedimentos odontológicos tiveram de ser interrompidos ou reduzidos significativamente, devido ao risco de produção de aerossóis e gotículas, que podem espalhar o vírus. Isso afetou negativamente a capacidade dos estudantes de adquirirem a experiência prática necessária para se tornarem dentistas qualificados. Portanto, a pandemia teve um impacto significativo na qualidade da formação dos futuros profissionais de odontologia (Goriuc et al., 2022).

Embora a aprendizagem online fosse considerada agradável por muitos estudantes, eles ainda estavam preocupados em adquirir habilidades práticas inteiramente através do ensino online. Alguns estudantes de odontologia poderiam ter tido menos oportunidades para praticar e desenvolver suas habilidades manuais e práticas, que eram particularmente importantes na odontologia. A aprendizagem em manequins durante as aulas pré-clínicas poderia apenas compensar parcialmente a falta de contato com pacientes reais (Suardi et al., 2021).

O fato de que os estudantes poderiam não ter aprendido certas habilidades práticas devido à falta de aulas clínicas reais poderia ter sido um problema importante. A consequência disso poderia ter sido um tempo de transição prolongado de estudante para profissional de saúde qualificado, devido à necessidade de recuperar suas habilidades clínicas. Os estudantes dos anos finais enfrentaram a pior situação, uma vez que não tiveram tempo para recuperar, ao contrário dos estudantes mais jovens. Portanto, muitas universidades priorizaram a organização de aulas para estudantes que realizaram procedimentos clínicos. Muitos estudantes expressaram a necessidade de voltar à forma tradicional de educação num futuro próximo. No entanto, eles perceberam que a forma de educação poderia ter mudado nos anos vindouros (Suardi et al., 2021).

Por outro lado, um efeito positivo da educação online foi o estímulo aos estudantes para expandirem seus conhecimentos por conta própria e usarem recursos fornecidos na Internet, como *webinars*, vídeos clínicos, etc (Suardi et al., 2021).

As mudanças na forma como a educação foi fornecida afetaram não apenas os estudantes, mas também os professores acadêmicos, que também faziam trabalho clínico em seus próprios consultórios. As mudanças causadas pela pandemia afetaram significativamente ambas as áreas de suas responsabilidades. Novas soluções e procedimentos, que continuaram a ser introduzidos praticamente da noite para o dia,

resultaram em sentimentos aumentados de stress e ansiedade. Médicos que também eram professores académicos falavam sobre o fardo que sentiam especialmente naquele momento de crise (Suardi et al., 2021).

A UNESCO documentou o encerramento de escolas em muitos países devido à crise, com o encerramento em todo o país a afetar mais de 91% da população estudantil mundial. Além disso, estima-se que 107 países tenham implementado o encerramento nacional de escolas relacionado à COVID-19, afetando cerca de 862 milhões de crianças e jovens, o que equivalia a quase metade da população estudantil global. No entanto, o encerramento das escolas podia afetar consideravelmente a transmissão da gripe e desempenhar um papel eficaz. A redução da transmissão da COVID-19 entre as crianças dependeu da sua suscetibilidade à infeção e da sua capacidade de transmitir o vírus quando infetadas (Mahagamage & Marasinghe, 2023).

Em muitos países, os ministérios da educação e as administrações escolares mudaram da educação presencial para o ensino à distância até ao final desta crise. No entanto, o ensino à distância foi possível apenas para estudantes e professores em áreas de confinamento que tinham acesso à internet e computadores em casa. Mesmo em países desenvolvidos, a aprendizagem virtual era eficaz apenas nas capitais, uma vez que a maioria daqueles que viviam em estados rurais não tinha acesso adequado a tais instalações. Os países em desenvolvimento ainda não tinham adaptado o seu sistema de ensino ao ensino à distância e precisaram de ajustar o sistema educacional, o que levou alguns meses, mas foi uma experiência para crises futuras. Por exemplo, laboratórios virtuais e algumas instalações de pesquisa não estavam disponíveis nos sistemas educacionais convencionais. Além disso, o ensino à distância eficaz exigiu uma supervisão adequada, tanto por parte dos professores como dos pais, sendo que a experiência dos professores foi fundamental em alguns países que não tinham um sistema de ensino online bem estabelecido. Também exigiu um espaço livre de perturbações do ambiente circundante, o que não estava acessível em muitas residências durante o dia (Mahagamage & Marasinghe, 2023).

O aumento da teleodontologia

O encerramento dos consultórios dentários levou à falta de cuidados dentários adequados e, conseqüentemente, a uma deterioração da saúde oral dos pacientes. No

entanto, uma nova e interessante solução para a situação da pandemia revelou-se a teledentária. A teledentária envolve a facilitação remota de tratamento dentário por meio da tecnologia (ou seja, telefone ou Internet) sem contacto direto com o paciente. Pode assumir a forma de uma consulta em tempo real ou ser realizada através do método de armazenamento e reencaminhamento. A teledentária surge como um recurso valioso para comunicar com os pacientes, evitando o contacto presencial e, assim, prevenir a transmissão do vírus. Esta forma de comunicação já era utilizada anteriormente para pacientes com limitações geográficas que não podiam comparecer a consultas dentárias, viviam em áreas rurais ou estavam a viajar para fora das suas cidades. Além disso, constitui uma oportunidade para prestar cuidados a pacientes com deficiências e/ou limitações de mobilidade, incluindo aqueles que se encontram acamados ou hospitalizados. As restrições de estilo de vida e outras causadas pela pandemia de COVID-19 limitaram o acesso dos pacientes a procedimentos odontológicos profiláticos e de rotina, interrompendo os planos de tratamento odontológico em andamento (Fierro et al., 2022c; Suardi et al., 2021).

Uma consulta em tempo real envolve uma videoconferência entre o médico e o paciente. Com base na história do paciente e nos sintomas clínicos, o dentista decide sobre a necessidade da presença do paciente no consultório dentário. Em situações em que o tratamento dentário não precisa de ser realizado imediatamente, devem ser fornecidas instruções detalhadas apropriadas para cuidados médicos em casa por meio de teleinformação e devem ser emitidas receitas para a medicação recomendada. Além disso, o método de armazenamento e reencaminhamento envolve o compartilhamento de informações clínicas entre especialistas para consulta e planeamento de tratamento. O paciente não participa deste tipo de consulta. Pode haver trocas entre médicos, envolvendo radiografias, representações gráficas de tecidos periodontais e duros, tratamento, resultados de laboratório, fotografias e outras informações transportáveis entre vários prestadores de serviços (Suardi et al., 2021).

A teledentária tem o potencial para atender às necessidades terapêuticas dos pacientes e reduzir os custos com saúde. Ela permite reequilibrar o acesso aos cuidados dentários para pacientes em áreas rurais, lares de idosos e aqueles que têm problemas de mobilidade ou transporte. Além disso, desempenha um papel importante em muitos campos da odontologia e permite diagnósticos rápidos de pacientes à distância. No caso de terceiros molares impactados ou semi-impactados, um diagnóstico remoto produz os

mesmos resultados que um diagnóstico em tempo real. Com a ajuda da teledentária, os especialistas em ortodontia podem preparar, aconselhar e até supervisionar dentistas gerais quando um paciente não pode consultar um ortodontista. O diagnóstico de cáries em crianças pequenas é realizado tão bem com a teledentária como convencionalmente. Claro, ela não substituirá a maioria das consultas dentárias, mas ao mesmo tempo oferece muitas vantagens (Suardi et al., 2021).

Dessa forma, a continuidade de procedimentos odontológicos pode ser oferecida, como processos de diagnóstico, promoção de autocuidado, orientação aos cuidadores de pacientes com deficiências para prevenir doenças e detectar lesões que possam causar dor ou desencadear um processo infeccioso que afete o bem-estar do paciente (Fierro et al., 2022c).

A teledentistry pode ser usada para fins de educação, consulta e triagem, permitindo que os profissionais orientem os pacientes sobre se suas preocupações odontológicas constituem uma necessidade de atendimento urgente ou de emergência, se uma condição pode ser temporariamente aliviada em casa ou se o tratamento pode ser adiado. Quando muitos consultórios odontológicos estão fechados e as pessoas estão em grande parte em casa, a comunicação e a informação por meio da teledentistry podem ajudar a aliviar o fardo das pessoas que buscam atendimento odontológico em departamentos de emergência sobrecarregados e em ambientes de cuidados odontológicos urgentes. Em circunstâncias mais habituais, a teledentistry também pode ser usada para facilitar o acesso a serviços de prevenção e educação em saúde bucal quando membros da equipe odontológica podem fornecer esses serviços em locais da comunidade, como escolas, sem supervisão de um dentista no local (Fierro et al., 2022c). A telemedicina tem sido uma ferramenta útil durante a pandemia de COVID-19

para mitigar os problemas causados pelas medidas restritivas. Alguns especialistas argumentam que a falta de uniformidade na implementação da telemedicina contribuiu para a ausência de protocolos claros para procedimentos que geram aerossóis (Fierro et al., 2022c).

Por exemplo, no Reino Unido, os dentistas adaptaram suas práticas, introduzindo triagens remotas para determinar o tratamento necessário. Isso resultou principalmente em aconselhamento, alívio da dor e, se necessário, terapia antimicrobiana básica, com o objetivo de reduzir o risco de transmissão do vírus. Pacientes com teste positivo para

COVID-19 eram encaminhados apenas para atendimento presencial em centros odontológicos de emergência autorizados (Goriuc et al., 2022).

Durante a pandemia, as escolas de odontologia também adotaram a teledentária. Embora as políticas de isolamento tenham variado, a gravidade da situação e a disponibilidade de recursos afetaram a maneira como essas escolas operaram. Em muitas instituições, o ensino teórico foi a única opção. Embora já existisse a aprendizagem online, esta se expandiu consideravelmente, incluindo métodos de ensino síncrono (Goriuc et al., 2022).

Na Itália, a telemedicina desempenhou um papel importante na redução da propagação do vírus desde o início da pandemia. Plataformas de teledentária surgiram para ajudar na prevenção e tratamento de problemas bucais, reduzindo a necessidade de deslocamentos desnecessários (Goriuc et al., 2022).

Além disso, a teledentária tem sido eficaz no tratamento de casos mais complexos, permitindo consultas iniciais e acompanhamento por meio de fotos e comunicação remota com os pacientes (Goriuc et al., 2022).

Essa abordagem também se mostrou útil em casos que normalmente exigiriam exames clínicos, ajudando a distinguir entre lesões potencialmente malignas e aquelas que não apresentavam riscos imediatos. Isso permitiu o acompanhamento adequado de pacientes com condições pré-cancerígenas, bem como o gerenciamento de recorrências, infecções e outros problemas à distância. Por exemplo, um paciente com suspeita de um problema sério foi encaminhado para exames adicionais após uma consulta de teledentária (Goriuc et al., 2022).

III. CONCLUSÃO

A pandemia de COVID-19 deixou uma marca profunda na saúde oral, afetando tanto a compreensão das manifestações orais associadas à doença quanto a prestação de cuidados odontológicos. O aumento das manifestações orais, como alterações de sabor, xerostomia e lesões vesiculobolhosas, levanta questões sobre se esses sintomas são causados diretamente pela infecção pelo vírus SARS-CoV-2 ou se são efeitos secundários do tratamento da doença.

A equipa dentária, o pessoal académico, os estudantes de medicina dentária e os investigadores na área dentária foram gravemente afetados pela pandemia de COVID-19, o que resultou numa diminuição na qualidade dos cuidados, do trabalho clínico e da formação prática.

Com a evolução da pandemia e o surgimento de novas variantes do vírus, é essencial realizar estudos de alta qualidade para estabelecer uma relação causal entre os sintomas orais e o vírus altamente contagioso. Os profissionais de medicina dentária, pessoal académico, estudantes de dentária e pesquisadores na área enfrentaram desafios significativos durante a pandemia, resultando em uma diminuição na qualidade do atendimento odontológico, na prática clínica e no treinamento prático.

A teledentistry emergiu como uma ferramenta valiosa para mitigar os riscos de contaminação e transmissão do vírus. No entanto, para enfrentar melhor o impacto de futuras pandemias, é imperativo aprimorar a qualidade e a confiabilidade da teledentistry, superando desafios tecnológicos e integrando-a de maneira mais abrangente nos sistemas de saúde bucal em todo o mundo. Apesar das suas limitações, a teledentistry tornou-se uma ferramenta de importância crítica durante a pandemia de COVID-19 na mitigação dos riscos de contaminação e transmissão do vírus. Superar os desafios na adoção da teledentistry, melhorando as ferramentas para pacientes e gestão por meio de novas tecnologias, juntamente com inovações na engenharia e equipamentos dentários para minimizar a transmissão de patógenos por aerossóis, sem dúvida, deixará o mundo da medicina dentária mais bem preparado para enfrentar o impacto negativo de futuras pandemias potenciais. Portanto, futuras pesquisas devem focar na melhoria da qualidade e confiabilidade da teledentistry, a fim de eliminar erros tecnológicos atuais e integrá-la ainda mais como uma opção complementar nos sistemas de assistência dentária em todo o mundo.

É importante destacar que o vírus SARS-CoV-2 é relativamente recente, e muitos estudos ainda não chegaram a conclusões definitivas. Devido à sua natureza recente, muitas áreas, incluindo a medicina dentária, ainda estão trabalhando para estabelecer correlações sólidas. Isso inclui a investigação dos sintomas orais associados à COVID-19 e a necessidade de obter mais dados para compreender plenamente essa relação.

Em resumo, a pandemia de COVID-19 destacou a importância da saúde oral na medicina em geral, exigindo uma compreensão mais profunda das manifestações orais associadas ao vírus e a implementação de medidas de proteção para profissionais e pacientes. A adaptação a essas mudanças na prática médico dentário, incluindo o uso da teledentistry, é fundamental para garantir que o atendimento odontológico de qualidade seja mantido, independentemente das circunstâncias impostas por pandemias futuras.

IV.BIBLIOGRAFIA

Abdullahi, A. M., & Sarmast, S. T. (2020). Coronavirus Disease of the 2019 (Covid19): Virology, Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment. *Scientific Research & Community*, 1–6.
[https://doi.org/10.47363/jdcrs/2020\(1\)109](https://doi.org/10.47363/jdcrs/2020(1)109)

Adhikari, G. (2020a). Intuition on virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Novel Research in Microbiology Journal*, 4(5), 955–967.
<https://doi.org/10.21608/nrmj.2020.118446>

Adhikari, G. (2020b). Intuition on virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Novel Research in Microbiology Journal*, 4(5), 955–967.
<https://doi.org/10.21608/nrmj.2020.118446>

Afshar, Z. M., Barary, M., Babazadeh, A., Pirzaman, A. T., Hosseinzadeh, R., Alijanpour, A., Allahgholipour, A., Miri, S. R., Sio, T. T., Sullman, M. J., CarsonChahhoud, K., & Ebrahimpour, S. (2022). The role of cytokines and their antagonists in the treatment of COVID-19 patients. *Reviews in Medical Virology*, 33(1).
<https://doi.org/10.1002/rmv.2372>

Agenda, Policy & Strategy. (2022a). Interim recommendations for use of the Cansino Ad5-nCoV-S vaccine (Convidecia ®) against COVID-19. www.who.int.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGErecommendation-Ad5-nCoV-Convidecia>

Agenda, Policy & Strategy. (2022b). Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19. www.who.int.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGErecommendation-mRNA-1273-2021.3>

Agenda, Policy & Strategy. (2022c). Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. [www.who.int. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1)

Agenda, Policy & Strategy. (2022d). Interim recommendations for use of the Novavax NVX-CoV2373 vaccine against COVID-19. [www.who.int. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-novavax-nvx-cov2373](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-novavax-nvx-cov2373)

Allam, A., & Lippmann, S. (2022). Sotrovimab: Neutralizing antibody to combat COVID-19. *The University of Louisville Journal of Respiratory Infections*, 6(1). <https://doi.org/10.55504/2473-2869.1240>

Almeida-Leite, C. M., Stuginski-Barbosa, J., & Conti, P. C. R. (2020). How psychosocial and economic impacts of COVID-19 pandemic can interfere on bruxism and temporomandibular disorders? *Journal of Applied Oral Science*, 28. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2020-0263>

Banerjee, I., Mohabeer, P., Shukla, A., Kashyap, A., & Robinson, J. (2020). COVID19: Recent advances in epidemiology, virology, etiopathogenesis, clinical trials and vaccine development. *Journal of Biomedical Sciences*, 7(1), 18–27. <https://doi.org/10.3126/jbs.v7i1.29849>

Benzian, H., Beltrán-Aguilar, E. D., Mathur, M. R., & Niederman, R. (2021).

Pandemic considerations on essential oral health care. *Journal of Dental Research*, 100(3), 221–225. <https://doi.org/10.1177/0022034520979830>

- Caldeira, T. C. R., Rodrigues, C. S., Rocha, D. F., Barbosa, J. F. M., De Jesus, L. S., Oliveira, M., & De Oliveira, F. B. S. (2023). Impacto da Ansiedade e Depressão na saúde bucal durante a pandemia da COVID-19: uma revisão integrativa da literatura.
- Contribuciones a Las Ciencias Sociales, 16(7), 7392–7408. <https://doi.org/10.55905/revconv.16n.7-191>
- Calmy, A., Kuritzkes, D. R., Marra, F., Boyle, A., Gibbons, S., Flexner, C., Pozniak, A., Boffito, M., Waters, L., Burger, D. M., Back, D., & Khoo, S. (2022). Prescribing Nirmatrelvir–Ritonavir: How to Recognize and Manage Drug–Drug Interactions. *Annals of Internal Medicine*, 175(5), 744–746. <https://doi.org/10.7326/m22-0281>
- Çevik, M., Tate, M., Lloyd, O., Maraolo, A. E., Schafers, J., & Ho, A. (2021). SARSCoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe*, 2(1), e13–e22. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30172-5)
- Chavda, V. P., Vuppu, S., Mishra, T., Kamaraj, S., Patel, A., Sharma, N., & Chen, Z. (2022). Recent review of COVID-19 management: diagnosis, treatment and vaccination. *Pharmacological Reports*, 74(6), 1120–1148. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00425-5>
- Chen, P. J., Pusica, Y., Sohaei, D., Prassas, I., & Diamandis, E. P. (2021). An overview of mental health during the COVID-19 pandemic. *Diagnosis*, 8(4), 403–412. <https://doi.org/10.1515/dx-2021-0046>
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 418–423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>

Como viver com uma boca saudável ao longo da vida. (2017, March). Ordem Dos Médicos Dentistas. <https://www.omd.pt/content/uploads/2017/12/Brochura-Boca-Saudavel.pdf>

Cope, A., & Chestnutt, I. G. (2023). The implications of a cost-of-living crisis for oral health and dental care. *British Dental Journal*, 234(7), 501–504. <https://doi.org/10.1038/s41415-023-5685-0>

COVID-19: Procedimentos em Clínicas, Consultórios ou Serviços de Saúde Oral dos Cuidados de Saúde Primários, Setor Social e Privado. (2020, May 5). Ordem Dos Médicos Dentistas. <https://www.omd.pt/content/uploads/2022/05/20220519-dgsorientacao-covid19.pdf>

Daly, J., & Black, E. (2020). The impact of COVID-19 on population oral health. *PubMed*, 37(4), 236–238. https://doi.org/10.1922/cdh_dec20editorialdalyblack03

De Estado Da Economia E Da Transição Digital Do Ministro Da Administração Interna E Da Ministra Da Saúde, E. E. T. D. a. I. E. S.-. G. D. M. (2020, March 15). Despacho 3301-A/2020, de 15 de Março. *Diários Da República*. <https://dre.tretas.org/dre/4040635/despacho-3301-A-2020-de-15-de-marco>

De Paula Costa Sarmiento, V., Da Silva Sousa Mota, A. B., Araujo, L. K. O., Ribeiro, M. R. G., Júnior, F. a. L., Di Milhomem, L. B. S., & De Paula Vasconcelos, J. F. (2022). Biossegurança no ambiente odontológico pós pandemia do COVID-19. *Research, Society and Development*, 11(15), e139111535715. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i15.35715>

Digital misinformation / disinformation and children. (2021, August). UNICEF. <https://www.unicef.org/globalinsight/media/2096/file/UNICEF-Global-Insight-Digital-Mis-Disinformation-and-Children-2021.pdf>

- Duarte, F. B., Dutra, A. P. B. S., De Freitas, G. V., Fukuoka, V. M., Guimarães, L. F., Moeller, A. G., De Oliveira, F., Paz, A. A., Seroiska, G., Da Silva, A. L., Saraiva, G. B. D. N., Pontes, A. D., Salin, A. B., Freire, A. a. M. M., De Souza, L. R. M., De Oliveira Souza, C., De Oliveira, C. G., Moreno, D. L. A., Almeida, E. P., . . . De Freitas, E. N. (2021). COVID-19 - O VÍRUS QUE MOVIMENTOU A CIÊNCIA - VOLUME 2. In Editora Pasteur eBooks. <https://doi.org/10.29327/535425>
- Dubey, S., Biswas, P., Ghosh, R., Chatterjee, S., Dubey, M. J., Chatterjee, S., Lahiri, D., & Lavie, C. J. (2020). Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(5), 779–788. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.035>
- Dziedzic, A., & Wojtyczka, R. D. (2020). The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. *Oral Diseases*, 27(S3), 703–706. <https://doi.org/10.1111/odi.13359>
- El-Aziz, T. M. A., & Stockand, J. D. (2020). Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infection, Genetics and Evolution*, 83, 104327. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104327>
- FakhriRavari, A., Jin, S., Kachouei, F. H., Le, D., & Lopez, M. (2021). Systemic corticosteroids for management of COVID-19: Saving lives or causing harm? *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 35, 205873842110639. <https://doi.org/10.1177/20587384211063976>
- Ferretti, L., Wymant, C., Kendall, M., Zhao, L., Nurtay, A., Abeler-Dörner, L., Parker, M., Bonsall, D., & Fraser, C. (2020). Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests

epidemic control with digital contact tracing. *Science*, 368(6491).
<https://doi.org/10.1126/science.abb6936>

Fierro, N. C., Borges-Yáñez, S. A., Duarte, P. C. T., Cordell, G. A., & RodríguezGarcía, A. (2022a). COVID-19: the impact on oral health care. *Ciencia & Saude Coletiva*, 27(8), 3005–3012. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022278.03522021>

Fierro, N. C., Borges-Yáñez, S. A., Duarte, P. C. T., Cordell, G. A., & RodríguezGarcía, A. (2022b). COVID-19: the impact on oral health care. *Ciencia & Saude Coletiva*, 27(8), 3005–3012. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022278.03522021>

Fierro, N. C., Borges-Yáñez, S. A., Duarte, P. C. T., Cordell, G. A., & RodríguezGarcía, A. (2022c). COVID-19: the impact on oral health care. *Ciencia & Saude Coletiva*, 27(8), 3005–3012. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022278.03522021>

García-Lledó, A., Gómez-Pavón, J., Del Castillo, J. G., Hernández-Sampelayo, T., Martín-Delgado, M. C., Sánchez, F. J. M., Martínez-Sellés, M., García, J. M. M., Guillén, S. M., Rodríguez -Artalejo, F., Ruiz-Galiana, J., Cantón, R., Ramos, P., García-Botella, A., & Bouza, E. (2021). Pharmacological treatment of COVID-19: an opinion paper. *Revista Española De Quimioterapia: Publicación Oficial De La Sociedad Española De Quimioterapia*, 35(2), 115–130. <https://doi.org/10.37201/req/158.2021>

Goriuc, A., Sandu, D., Tatarciuc, M., & Luchian, I. (2022). The Impact of the COVID19 pandemic on dentistry and dental Education: A Narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5), 2537. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052537>

Hao, M., Wang, D., Xia, Q., Kan, S., Chang, L., Liu, H., Yang, Z., & Liu, W. (2022). Pathogenic mechanism and multi-omics analysis of oral manifestations in

COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 13.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.879792>

Hui, K., Ho, J. W., Cheung, M. C., Ng, K., Ching, R. H. H., Lai, K., Kam, T. T., Gu, H., Sit, K., Hsin, M., Au, W., Poon, L. L. M., Peiris, M., Nicholls, J. M., & Chan, M. C. W. (2022). SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo. *Nature*, 603(7902), 715–720. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04479-6>

Immunization, V. a. B. (2022a). Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™). www.who.int.
https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1

Immunization, V. a. B. (2022b). Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm. www.who.int. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BIBP>

Immunization, V. a. B. (2022c). Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm. www.who.int. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BIBP>

Immunization, V. a. B. (2022d). Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm. www.who.int. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BIBP>

Immunization, V. a. B. (2022e). Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine. [www.who.int. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGErecommendation-Ad26.COV2.S-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGErecommendation-Ad26.COV2.S-2021.1)

Immunization, V. a. B. (2022f). Interim recommendations for use of the Valneva VLA2001 vaccine against COVID-19. [www.who.int. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGErecommendation-Valneva-VLA2001](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGErecommendation-Valneva-VLA2001)

Interim public health recommendations for fully vaccinated people. (2021, April 29). <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/105629>

Kmeid, E., Nacouzi, M., Hallit, S., & Rohayem, Z. (2020). Prevalence of temporomandibular joint disorder in the Lebanese population, and its association with depression, anxiety, and stress. *Head & Face Medicine*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13005-020-00234-2>

Kumar, R., Sharma, A., Srivastava, V. M. L., Siddiqui, M. H., Uddin, S., & Aleya, L. (2021). Hydroxychloroquine in COVID-19: therapeutic promises, current status, and environmental implications. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(30), 40431–40444. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12200-1>

Lamontagne, F., Agarwal, A., Rochweg, B., Siemieniuk, R., Agoritsas, T., Askie, L., Lytvyn, L., Leo, Y., Macdonald, H., Zeng, L., Amin, W., Da Silva, A. R. A., Aryal, D., Barragán, F. a. J., Bausch, F. J., Burhan, E., Calfee, C. S., Cecconi, M., Chacko, B., . . . Vandvik, P. O. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*, m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>

- Li, M., Wang, H., Tian, L., Pang, Z., Yang, Q., Huang, T., Fan, J., Song, L., Tong, Y., & Fan, H. (2022). COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00996-y>
- Liu, D. Z., Gallo, G., Babikow, E., Wiesen, C., Jackson, T. H., Mitchell, K. R., & Jacox, L. A. (2022). Effects of the COVID-19 pandemic on dentists' workforce confidence and workflow. *Journal of the American Dental Association*, 153(7), 610624.e8. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.11.011>
- Mahagamage, M., & Marasinghe, K. I. (2023). The socio-economic effects of covid-19. *Saude E Sociedade*, 32(1). <https://doi.org/10.1590/s0104-1290202200961en>
- Mask use in the context of COVID-19. (2020, December 1). World Health Organization. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337199/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.5-eng.pdf?sequence=1
- Mehta, O. P., Bhandari, P., Raut, A., Kacimi, S. E. O., & Huy, N. T. (2021). Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical presentation. *Frontiers in Public Health*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.582932>
- Mohammadi, M., Sandle, T., Rajabi, S., Kazemi, A., & Piroozmand, A. (2020). Potential drugs for treating COVID-19 infection. *International Journal of Infection*, 7(4). <https://doi.org/10.5812/iji.106243>
- Morawska, L., & Milton, D. K. (2020). It is time to address airborne transmission of coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939>

Nicola, M., Alsafi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, M., & Agha, R. (2020). The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *International Journal of Surgery*, 78, 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.018>

Perguntas frequentes: vacinas contra a COVID-19. (2023, July 31). OPAS/OMS | Organização Pan-Americana Da Saúde. <https://www.paho.org/pt/vacinas-contracovid-19/perguntas-frequentes-vacinas-contracovid-19>

Rubin, R. (2021). COVID-19 Vaccines vs Variants—Determining How Much Immunity Is Enough. *JAMA*, 325(13), 1241. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3370>

Rusu, L., Ardelean, L., Tigmeanu, C. V., Matichescu, A., Sauciur, I., & Bratu, E. (2021). COVID-19 and its repercussions on oral health: a review. *Medicina-lithuania*, 57(11), 1189. <https://doi.org/10.3390/medicina57111189>

Saba, S. K., Khan, F., Lamia, S., Shahid, M. I., Anika, T., Akhter, S., Chowdhury, K. F., Arpita, U. M. T., Islam, S., Momenin, K. A., Alam, S., Tisha, K. F., Hossain, M. J., Rashid, M. H. O., & Sarker, M. M. R. (2022a). Updates on COVID-19: Virology, etiology, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, transmission and prevention. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 25(2), 143–163. <https://doi.org/10.3329/bpj.v25i2.60966>

Saba, S. K., Khan, F., Lamia, S., Shahid, M. I., Anika, T., Akhter, S., Chowdhury, K. F., Arpita, U. M. T., Islam, S., Momenin, K. A., Alam, S., Tisha, K. F., Hossain, M. J., Rashid, M. H. O., & Sarker, M. M. R. (2022b). Updates on COVID-19: Virology, etiology, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, transmission and prevention. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 25(2), 143–163. <https://doi.org/10.3329/bpj.v25i2.60966>

- Sabino-Silva, R., Jardim, A. C. G., & Siqueira, W. L. (2020). Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clinical Oral Investigations*, 24(4), 1619–1621. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03248-x>
- Salahshoori, I., Mobaraki-Asl, N., Seyfaee, A., Nasirabad, N. M., Dehghan, Z., Faraji, M., Ganjkhani, M., Babapoor, A., Shadmehr, S. Z., & Hamrang, A. (2021). Overview of COVID-19 disease: Virology, epidemiology, prevention diagnosis, treatment, and vaccines. *Biologics*, 1(1), 2–40. <https://doi.org/10.3390/biologics1010002>
- Saravolatz, L. D., Depcinski, S., & Sharma, M. (2023). Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral Coronavirus Disease 2019 Antiviral drugs. *Clinical Infectious Diseases*, 76(1), 165–171. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac180>
- Seif, F., Aazami, H., Khoshmirsafa, M., Kamali, M., Mohsenzadegan, M., Pornour, M., & Mansouri, D. (2020). JAK Inhibition as a New Treatment Strategy for Patients with COVID-19. *International Archives of Allergy and Immunology*, 181(6), 467–475. <https://doi.org/10.1159/000508247>
- Sharma, P., Malik, S., Wadhwan, V., Palakshappa, S. G., & Singh, R. (2022). Prevalence of oral manifestations in COVID-19: A systematic review. *Reviews in Medical Virology*, 32(6). <https://doi.org/10.1002/rmv.2345>
- Shen, Y., Zheng, F., Sun, D., Ling, Y., Chen, J., Li, F., Li, T., Qian, Z., Zhang, Y., Xu, Q., Liu, L., Huang, Q., Shan, F., Xu, L., Wu, J., Zhu, Z., Song, Z., Li, S., Shi, Y., . . . Lu, H. (2020). Epidemiology and clinical course of COVID-19 in Shanghai, China. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 1537–1545. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1787103>

- Suardi, S., Partyka, M., Romanowska, P., Saczuk, K., & Łukomska-Szymańska, M. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on the dental service: A narrative review. *Dental and Medical Problems*, 58(4), 539–544. <https://doi.org/10.17219/dmp/137758>
- Sukhatme, V. P., Reiersen, A. M., Vayttaden, S. J., & Sukhatme, V. (2021). Fluvoxamine: A review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.652688>
- Therapeutics and COVID-19. (2023, January 13). World Health Organization. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365584/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1-eng.pdf?sequence=1>
- Uddin, M., Mustafa, F., Rizvi, T. A., Loney, T., Suwaidi, H. A., Al-Marzouqi, A. H., Eldin, A. K., Alsabeeha, N. H. M., Adrian, T. E., Stefanini, C., Nowotny, N., Alsheikh-Ali, A. A., & Senok, A. (2020). SARS-COV-2/COVID-19: Viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. *Viruses*, 12(5), 526. <https://doi.org/10.3390/v12050526>
- Yeleswaram, S., Smith, P. A., Burn, T. C., Covington, M., Juvekar, A., Li, Y., Squier, P., & Langmuir, P. (2020). Inhibition of cytokine signaling by ruxolitinib and implications for COVID-19 treatment. *Clinical Immunology*, 218, 108517. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108517>
- Zhou, Z., Zhu, Y., & Chu, M. (2022). Role of COVID-19 vaccines in SARS-COV-2 variants. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.898192>