



Faculdade de Ciências

Departamento de Ciências Biológicas

Licenciatura em Biologia e Saúde

Culminação de Estudos II

Variante: Investigação

**Avaliação da frequência de SARS-CoV-2 e o impacto do uso do teste rápido no tempo de resposta laboratorial (TRL) no Instituto Nacional de Saúde em 2021**

Autora: Arsélia Alfeu Francisco

Maputo, Março de 2025



Faculdade de Ciências

Departamento de Ciências Biológicas

Licenciatura em Biologia e Saúde

Culminação de Estudos II

Variante: Investigação

**Avaliação da frequência de SARS-CoV-2 e o impacto do uso do teste rápido no tempo de resposta laboratorial (TRL) no Instituto Nacional de Saúde em 2021**

Autora: Arsélia Alfeu Francisco

Supervisores:

Dra. Jorfélia Chilaúle Macuácuá

Mestre. Armando Aurélio Mabasso

Maputo, Março de 2025

### **Declaração de Honra**

Eu, Arsélia Alfeu Francisco declaro por minha honra que o trabalho com o tema “*Avaliação da frequência de SARS-CoV-2 e o impacto do uso do teste rápido no tempo de resposta laboratorial (TRL) no Instituto Nacional de Saúde em 2021*” é fruto do meu esforço e dedicação e foi exclusiva e inteiramente elaborado por mim, sob orientação dos meus supervisores, nunca foi apresentado em nenhuma instituição para a obtenção de algum grau académico e todas as informações retiradas de outros documentos foram devidamente citadas e constam nas referências bibliográficas.

Maputo, Março de 2025

---

(Arsélia Alfeu Francisco)

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho aos meus pais Alfeu Francisco e Amélia Pedro Cossa, meus avós Pedro Cossa (in memoria) e Célia Xadrequê, ao meu marido Edson Alarkas Minha filha Ariella Edson Alarkas pelo apoio incondicional e às minhas tias Filonia Paulino e Miséria Pedro cossa pelo apoio a minha vida estudantil e Pedro Baúle (in memoria) grande inspiração.

## Agradecimentos

Agradeço primeiro a Deus pela vida e por ter me mantido com saúde e forças e por estar ao meu lado em todos os momentos desta jornada para chegar até o final.

Aos meus supervisores Dra. Jorfélia Chilaúle Macuácu e Mestre Armando Aurélio Mabasso pelo incentivo e pela dedicação do vosso escasso tempo ao meu projecto de pesquisa pela disponibilidade, acompanhamento, atenção e pelas correcções na elaboração deste trabalho.

Gratidão pelos meus queridos pais Alfeu Francisco e Amélia Pedro cossa, pelo vosso incentivo a escola, vosso apoio incondicional, vossa presença e amor na minha vida sempre. Esta monografia é a prova de que o esforço deles pela minha educação não foi em vão e valeu a pena. À minha Tia Filonia Paulino Guambe, pelo suporte incondicional, pelo tempo disponibilizado, pela dedicação, ensinamentos, que Deus lhe dê uma longa vida. Um muitíssimo obrigado ao meu colega, amigo Gafar Uassaia pelo apoio incondicional, muito sucesso e que Deus lhe abençoe.

À todos os meus familiares, especialmente as minhas primas/irmãs Dercia Francisco e Lurdes Francisco, as minhas tias/ avós Vanda Miséria Pedro cossa e Leonardo Francisco pelos conselhos e ensinamentos em toda minha vida. A todos os meus professores do curso de Biologia e Saúde do Departamento de Ciências Biologicas pela excelência da qualidade técnica de cada um. A Dra. Neuza Nguenha do departamento de virologia do Instituto Nacional de saúde e técnicos de laboratório pela recepção e ensinamentos.

À todos os meus amigos do curso, especialmente a Hâmina, Marlene, Arfa, Sheila, Yara, Cátia, Neyma, Cristina, Edílson, que compartilharam dos inúmeros desafios que enfrentamos, sempre com o espírito colaborativo. As minhas amigas Elia Moisés, Alda Mulhanga, pela amizade de muitos anos e por estarem sempre presente em minha vida. A minha preciosa Yara Cumbe, a minha querida companheira do percurso e amiga Edite Chiridza e minha família que o meu bom Deus me deu, meu marido Edson Alarkas e a minha filha Ariella Edson Alarkas pelo amor, paciência e apoio incondicional.

À todos os que directa ou indirectamente apoiaram-me e colaboraram para a realização deste trabalho. Muito obrigada!

## **Lista de Figuras**

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Estrutura do SARS-CoV-2 .....                                                                  | 7  |
| Figura 2. Diagrama esquemático mostrando o ciclo geral de replicação de coronavírus humanos (HCoVs)..... | 8  |
| Figura 3. Localização geográfica do Instituto Nacional de Saúde.....                                     | 15 |
| Figura 3. Número de participantes da pesquisa (antes e depois da introdução do TDR) .....                | 20 |
| Figura 4. Distribuição dos pacientes em relação a proveniência e período de admissão .....               | 21 |
| Figura 5. Frequência da SARS-CoV-2 .....                                                                 | 21 |
| Figura 6. Distribuição dos casos positivos a SARS-CoV-2 antes e depois da introdução dos TDR .....       | 22 |

## **Lista de Tabelas**

|                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Impacto do uso do teste rápido para o diagnóstico de SARS-CoV-2 sobre o Tempo de Resposta Laboratorial no INS antes e depois da introdução do teste rápido ..... | 23 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **Lista de Siglas e abreviaturas**

**COVID-19** - Doença de Coronavírus, 2019

**CSM** - Centro de Saúde de Marracuene

**DISA Lab** - Laboratório de Sistemas Intensivos em Dados e Aplicações

**HGC** - Hospital Geral de Chamanculo

**HGM** - Hospital Geral de Mavalane

**HPM** - Hospital Provincial de Matola

**ICTV** - Comité Internacional de Taxonomia de Vírus

**INS** - Instituto Nacional de Saúde

**MERS** - Síndrome Respiratória do Oriente Médio, a

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**PCR** - Reacção em Cadeia da Polimerase

**RNA** - Acido ribonucleico

**RT-PCR** - Reacção em Cadeia da Polimerase por Transcrição Reversa

**SARS** - Síndrome Respiratória Aguda Grave

**SARS-CoV**- Síndrome Respiratória Aguda Grave relacionada a coronavírus

**SPSS** - Pacote estatístico para Ciências Sociais

**TDR** - Testes de diagnostico rápido

**TRL** - Tempo de resposta laboratorial

## **Resumo**

O presente estudo tem como principal objectivo avaliar a frequência de SARS-CoV-2 e do impacto do uso do teste rápido no tempo de resposta laboratorial (TRL) no INS no ano de 2021). Para alcançar o objectivo traçado realizou-se um estudo descritivo, transversal retrospectivo de abordagem quantitativa. O estudo foi realizado no Instituto Nacional de Saúde (INS). Foram colhidos dados referentes a 3 hospitais e 1 centro de saúde, nomeadamente: Hospital Provincial de Matola, Hospital Geral de Mavalane, Hospital Geral de Chamanculo e Centro de Saúde de Marracuene. Foram colhidos dados laboratoriais, correspondentes a um intervalo de 9 meses, de Janeiro à Setembro de 2021. Neste intervalo de tempo foram identificados 21931 pacientes com sintomas relacionados com a SARS-CoV-2, dentre os quais 55.80% (12237/21931) dos pacientes testaram positivos a SARS-CoV-2. A menor frequência de casos de SARS-CoV-2, 45.56% (5621/12337), foi observada antes da introdução dos Testes de Diagnóstico Rápido (TDR) e a maior frequência de 54.44% (6716/12337) de casos de SARS-CoV-2 foi observada depois da introdução do TDR. Quanto ao impacto do uso do TDR no tempo de resposta laboratorial (TRL) no INS, os resultados do estudo sugerem que antes da introdução do TDR os resultados levavam mais tempo, com um tempo médio de 24h:25 minutos, enquanto que depois de introdução do TDR o tempo de respostas laboratorial foi drasticamente reduzido, com um tempo médio de 15h:13 minutos. O teste qui quadrado mostrou uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0.033$ ) no tempo de resposta laboratorial antes e depois da implementação dos TDRs, o que significa que a introdução do TDR foi crucial na redução do tempo laboratorial, isto é, teve um impacto positivo na redução do tempo laboratorial.

## Índice

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| Declaração de Honra.....                                            | i   |
| Dedicatória.....                                                    | ii  |
| Agradecimentos .....                                                | iii |
| Lista de Figuras.....                                               | iv  |
| Lista de Tabelas .....                                              | iv  |
| Lista de Siglas e abreviaturas.....                                 | v   |
| Resumo .....                                                        | vi  |
| 1. Introdução .....                                                 | 1   |
| 1.1. Problema .....                                                 | 2   |
| 1.2. Justificativas.....                                            | 3   |
| 1.3. Objectivos .....                                               | 4   |
| 1.4. Hipóteses.....                                                 | 5   |
| 2. Revisão bibliográfica .....                                      | 6   |
| 2.1. Breve Historial do surgimento do Coronavírus .....             | 6   |
| 2.2. Estrutura e ciclo de replicação do coronavírus .....           | 7   |
| 2.3. Classificação taxonómica dos coronavírus e epidemiologia ..... | 8   |
| 2.4. Manifestações clínicas .....                                   | 11  |
| 2.5. Diagnostico do Coronavírus .....                               | 13  |
| 3. Área de Estudo.....                                              | 15  |
| 4. Metodologia .....                                                | 16  |
| 4.1. População, amostragem e tamanho de amostra .....               | 16  |
| 4.2. Recolha de dados .....                                         | 16  |
| 4.3. Procedimentos laboratoriais.....                               | 17  |
| 4.4. Armazenamento, análise e processamento de dados .....          | 18  |

|                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.4. Considerações éticas .....                                                                                                                             | 19 |
| 5. Resultados .....                                                                                                                                         | 20 |
| 5.1. Distribuição dos pacientes de acordo com a Proveniência .....                                                                                          | 20 |
| 5.2. Frequência de SARS-CoV-2.....                                                                                                                          | 21 |
| 5.3. Distribuição dos casos positivos a SARS-CoV-2 antes e depois da introdução dos TDR                                                                     | 22 |
| 5.4. Impacto do uso do teste rápido para o diagnóstico de SARS-CoV-2 sobre o Tempo de Resposta Laboratorial no INS antes e depois da introdução do TDR..... | 22 |
| 6. Discussão .....                                                                                                                                          | 23 |
| 7. Conclusão e Recomendações .....                                                                                                                          | 27 |
| 7.1. Conclusão.....                                                                                                                                         | 27 |
| 7.2. Recomendação .....                                                                                                                                     | 27 |
| 8. Referencias bibliográficas.....                                                                                                                          | 28 |

## 1. Introdução

A pandemia de SARS-CoV-2, que emergiu no final de 2019, levou a um impacto sem precedentes na saúde e transformou radicalmente a abordagem global à saúde pública. A rápida disseminação do vírus evidenciou a necessidade urgente de métodos de diagnóstico eficazes e acessíveis. Nesse contexto, os testes rápidos se destacaram como uma ferramenta essencial para detectar a infecção de forma ágil, oferecendo resultados em poucos minutos e permitindo intervenções rápidas e eficientes, essenciais para o controle da propagação do vírus (CDC, 2020; Binnicker, 2021).

Os testes de pesquisa de antígeno (TDR de antígeno) desenvolvidos para o diagnóstico do SARS-CoV-2 visam detectar proteínas específicas do vírus. São realizados através da colheita de amostras da nasofaringe ou nasal com uma zaragatoa (Li, 2003; Helmy, 2020).

Estudos científicos demonstraram que a fase em que se detecta o antígeno viral com maior probabilidade num indivíduo infectado por SARS-CoV-2 é geralmente entre o 1º e 7º dia após o aparecimento de sintomas, período em que a carga viral no trato respiratório superior é mais elevada. Por isso, os TDR de antígeno devem ser utilizados nos primeiros 7 dias da doença, de modo a diminuir a probabilidade de obtenção de resultados falsos negativos (Sitoe, 2021).

Os testes de pesquisa de antígeno podem ser realizados em pequenas escalas, com baixa complexidade de execução técnica e não implicam recurso a um laboratório. Os resultados ficam, na maioria dos casos, disponíveis para leitura visual no espaço de 15 a 30 minutos (GUO *et al.*, 2020; Sitoe, 2021).

Os testes rápidos, que oferecem resultados em questão de minutos, são fundamentais em cenários de alta demanda, como hospitais e unidades de saúde. Eles contribuem não apenas para o diagnóstico, mas também para a triagem, isolamento de casos positivos e, conseqüentemente, para a redução da transmissão comunitária do vírus. Apesar das suas limitações em termos de sensibilidade e especificidade, a sua implementação em larga escala foi crucial para mitigar o impacto da pandemia (Binnicker, 2021).

No contexto do Instituto Nacional de Saúde (INS), a adopção de testes rápidos representou uma estratégia crucial para identificar e isolar casos positivos de COVID-19. Além de facilitar o diagnóstico, esses testes foram vitais na triagem de pacientes em ambientes críticos, como hospitais e unidades de saúde, ajudando a minimizar a pressão sobre os serviços de saúde. Embora

apresentem limitações, como possíveis falsos negativos, sua utilização em larga escala foi fundamental para conter a transmissão do vírus.

Neste estudo, será analisado o impacto do uso dos testes rápidos no Instituto Nacional de Saúde (INS) durante a pandemia de COVID-19. A pesquisa abordará a eficácia desses testes na identificação precoce de casos e sua influência na sobrecarga do sistema de saúde. Os resultados visam contribuir para o aprimoramento das práticas de diagnóstico em futuras pandemias e fortalecer as estratégias de resposta em saúde pública.

### **1.1. Problema**

A testagem é uma das ferramentas mais importantes para desenhar o cenário de uma epidemia na população. No caso da pandemia do coronavírus, não foi diferente: a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou que todos indivíduos suspeitos fossem testados, principalmente para encontrar e isolar os pacientes assintomáticos importantes vectores na disseminação do vírus (Borge *et al.*, 2020).

Durante o início da pandemia de COVID-19, em Moçambique e outros países que estavam lutando contra a doença, não havia uma estrutura laboratorial de testagem em massa. Um dos factores para essa situação era de que o teste mais utilizado na altura (o RT-PCR, que busca material genético do vírus nas células do paciente) era um exame que demandava insumos laboratoriais importados (em falta ou muito caros naquela fase, já que muitos países estavam comprando) e mão de obra qualificada. Outro problema é que examinar milhares de habitantes num curto período era uma tarefa difícil a nível logístico e financeiro (Borge *et al.*, 2020; MISAU, 2021).

O teste de PCR identificava se há ou não RNA do vírus circulando no corpo de um paciente usando uma amostra nasal, nasofaríngea ou orofaríngea que é analisada, depois, em laboratório. Esse processo de análise podia demorar, no melhor dos cenários, 12 horas. O exame acusa a presença do vírus com precisão de 99% (HUANG, 2020).

Por causa de muita demanda, uma alternativa de diminuir o tempo desde a colheita até a emissão de resultados e testar mais pessoas foi o uso de testes rápidos. Por este motivo, a OMS recomendou a utilização dos TDR's de antígenos específicos para o SARS-CoV-2 com vista a aumentar o acesso ao diagnóstico (Sitoe *et al.*, 2020). Estes testes eram de execução relativamente simples, fáceis de transportar e tinham resultados disponibilizados em 30 minutos o que permitia que o

paciente suspeito tivesse resultado em pouco tempo e tivessem tratamento médico atempado (Sitoe *et al.*, 2020). Partindo do pressuposto acima referenciado pretende-se com esta pesquisa responder a seguinte questão de partida:

Qual foi a frequência de SARS-CoV-2 e o impacto do uso do teste rápido no tempo de resposta laboratorial (TRL) no INS ano de 2021?

## **1.2. Justificativa**

Segundo Pires (2020), o diagnóstico preciso e correcto do SARS-CoV-2 era fundamental para propor quaisquer medidas relacionadas à prevenção e ao prognóstico da infecção. Os resultados obtidos por testes rápidos poderiam fornecer dados importantes para o entendimento e o rastreamento da infecção pelo novo coronavírus em toda a população Moçambicana, por esta razão é importante conhecer o impacto destes testes para o processo de diagnóstico da SARS-CoV-2 durante o tempo de pandemia de modo a perspectivar eventos futuros da mesma magnitude.

De acordo com Sitoe e colaboradores (2020), sendo o diagnóstico laboratorial um dos factores chaves para a detecção e controle das infecções do SARS-CoV-2 na população, era preciso que este diagnóstico fosse abrangente, de modo a permitir o acesso ao diagnóstico da COVID-19 aos indivíduos que moram nas áreas mais periféricas, em semelhança ao que ocorre para outras infecções, por este motivo era necessário, durante a pandemia, considerar a adopção de tecnologias simplificadas de diagnósticos, como era o caso da TDR de antígeno, razão pela qual viu-se necessário a realização desta pesquisa de modo a despertar a curiosidade e ao mesmo tempo intensificar os debates existentes acerca desta temática e ao mesmo tempo contribuir na disseminação da informação relacionadas ao tema.

Os TDR de antígenos apresentam uma sensibilidade que pode variar de 85% a 90% e uma especificidade próxima de 100%, devendo ser realizado dentro dos primeiros 7 dias a partir do início dos sintomas (Sitoe *et al.*, 2020). Apesar da sua acurácia ser inferior em relação ao RT-PCR (teste padrão-ouro), o seu menor preço, a possibilidade de ser realizado em locais com pouca infraestrutura, a simplicidade de execução e rapidez com que o resultado pode ser disponibilizado, faziam com que o TDR de antígeno fossem uma boa alternativa para o diagnóstico de pacientes sintomáticos na fase aguda da doença, por esta razão é necessário conhecer qual foi o impacto da

introdução destes para o diagnóstico da COVID-19 no Instituto Nacional de Saúde (Sitoe *et al.*, 2020).

Apesar de existir o conhecimento do uso dos testes rápidos nos diagnósticos de COVID-19, estudos feitos sobre o impacto do uso destes testes no tempo de resposta laboratorial durante o tempo de pandemia são escassos. Particularmente em Moçambique, a escassez da informação contribui negativamente na criação de políticas para que o sistema de saúde esteja preparado para eventuais futuros surtos de que tanto se tem alertado pela OMS (Sitoe *et al.*, 2020).

Com este trabalho pretende-se investigar e produzir informação científica sobre a relevância do uso dos testes rápidos na redução da resposta laboratorial durante a pandemia de SARS-CoV-2 no INS. Os resultados do mesmo, poderão enriquecer o conhecimento existente sobre a prevalência da infecção em Moçambique e poderá ser útil para o desenho de estratégias e tomada de medidas de prevenção e mitigação de futuras transmissão de infecções por COVID-19 ou em casos de existências de outros surtos, epidemias ou pandemias.

Do mesmo jeito estes conhecimentos são também importantes para que o Serviço Nacional de Saúde (SNS) e entidades interessadas estejam adequadamente informados acerca da eficácia dos testes rápidos de modo a tomar medidas eficazes para a redução da morbilidade e mortalidade.

### **1.3. Objectivos**

#### **Geral:**

- Avaliar a frequência de SARS-CoV-2 e o impacto do uso do teste rápido no tempo de resposta laboratorial (TRL) no INS.

#### **Específicos:**

- Determinar a frequência de SARS-CoV-2 de Janeiro à Junho (antes da introdução de TDR) e de Julho à Setembro (após a introdução de TDR);
- Descrever o impacto da introdução do teste rápido diagnóstico (TDR) no tempo de resposta laboratorial (TRL) no INS para o diagnóstico de SARS-CoV-2.
- Comparar o tempo de resposta laboratorial (TRL) no INS antes e depois da implementação do teste rápido diagnóstico (TDR) para SARS-CoV-2.

#### 1.4. Hipóteses

**Pressuposto teórico:** Os testes de antígenos são ferramentas diagnósticas rápidas que detectam a presença de antígenos específicos de patógenos, como o SARS-CoV-2 (Binnicker, 2021). De acordo com este mesmo autor os testes rápidos fornecem resultados em minutos a algumas horas, em comparação com os testes moleculares que podem levar várias horas ou dias. Isso é crucial em situações que exigem respostas rápidas, como em surtos de doenças infecciosas.

**Hipótese Básica:** Portanto, partindo do pressuposto acima aludido pode se afirmar que a introdução do TDR de antígeno no INS durante a pandemia no ano de 2021 teve um impacto positivamente no TRL laboratorial.

**Hipótese Alternativa:** Pressupõe-se que introdução do TDR de antígeno no INS durante a pandemia no ano de 2021 não teve um impacto no TRL laboratorial.

## 2. Revisão bibliográfica

### 2.1. Breve Historial do surgimento do Coronavírus

Os coronavírus são uma grande família de vírus que podem causar doenças em animais ou seres humanos. Estes vírus foram primeiramente descobertos em aves domésticas na década de 30, porém só em meados de 2002 é que surgiram primeiros casos de infecção em seres humanos, inicialmente identificados na China (por conta da cultura do consumo de animais silvestres), provocando uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e foi daí que receberam o seu nome: do inglês *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* (SARS-CoV) (Borges *et al.*, 2020; Graf, 2020; Hulswit *et al.*, 2020).

Mais tarde estes disseminaram-se rapidamente para 12 países da América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia (Graf, 2020). Essa disseminação resultou na infecção de mais de 8000 pessoas e cerca de 800 mortes, até ser controlada nos finais do ano de 2003 (Graf, 2020; Hulswit *et al.*, 2020). Depois dessa época, não houve relatos de nenhum caso de SARS mundialmente (Hulswit *et al.*, 2020).

Porém, no ano de 2012, na Arábia Saudita, foi isolado uma espécie de coronavírus, diferente da espécie já isolada até este momento e, que posteriormente transmitiu-se para outros países do Oriente Médio, Europa e África. Esta nova espécie foi então nomeada como a Síndrome Respiratória do Oriente Médio, a MERS e o seu coronavírus: MERS-CoV (Graf, 2020).

A transmissão de MERS-CoV foi definida desta maneira: morcegos-camelos-humanos (Hulswit *et al.*, 2020). Todos os casos fora da Península Arábica tinham histórico de viagem ou contacto recente com algum viajante procedente de países do Oriente Médio. Não teve um impacto tão grande quanto o SARS-CoV, mas ainda assim, disseminou-se para vários países (Hulswit *et al.*, 2020).

E mais recentemente, em Dezembro de 2019, se assistiu o ressurgimento do SARS-CoV com característica similares as espécies encontradas em 2002, daí a denominação de novo coronavírus, COVID-19 (do inglês Coronavirus Disease 2019) ou SARS-CoV-2, que começou em Wuhan, na China, e espalhou-se por todo o mundo (Hulswit *et al.*, 2020; Xu B *et al.*, 2020; OMS, 2020).

Os coronavírus são vírus envelopados, com genoma composto por uma molécula de RNA, fita simples, não segmentado, de polaridade positiva. As partículas virais são esféricas, embora pleomórficas, com aproximadamente 80-220nm. O RNA genómico do SARS-CoV-2 possui aproximadamente 30 kb e, junto com os demais coronavírus, está entre os maiores vírus de RNA identificados até o momento (ICTV, 2011; Chan, 2020).

Nos coronavírus, o RNA genómico está associado a múltiplas cópias de nucleoproteína, formando um nucleocapsídeo helicoidal, que pode ser liberado por tratamento com detergente. O envelope que envolve o nucleocapsídeo é formado por uma bicamada lipídica, na qual estão ancoradas as proteínas de espícula Spike ou proteína (S), proteína da membrana (M) e proteína do envelope (E) (figura 1) (Li, 2003; Helmy, 2020).

A Proteína S, é uma espícula glicoproteica que se liga fortemente à enzima ECA2, presente em células humanas, o que torna sua infecção mais fácil e é essa proteína característica que faz com que os coronavírus sejam nomeados assim: sua conformação ao redor dos vírus lembra ligeiramente uma coroa (Li., 2003; Helmy., 2020).

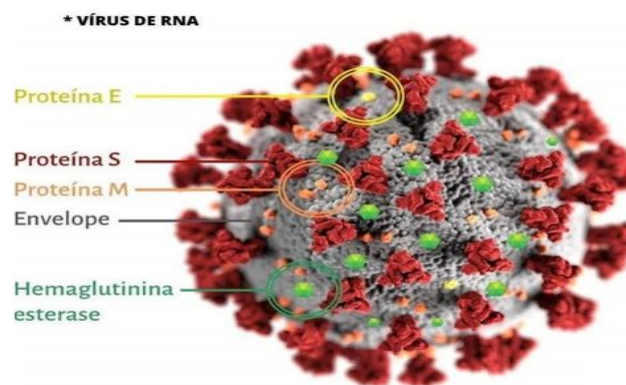


Figura 1. Estrutura do SARS-CoV-2

**Fonte:** InfoBiotec, 2020

## 2.2. Estrutura e ciclo de replicação do coronavírus

Tipicamente os coronavírus são um grupo de vírus com envoltório, de morfologia esférica ou pleomórfica com um diâmetro de 80-120 nm, apresentam genoma de RNA de cadeia simples e positivo de 26-39 kb (maior genoma entre os vírus RNA) (InfoBiotec, 2020). Sob o microscópio electrónico, a superfície do vírus é decorada com projecções em forma de taco, constituídas por glicoproteínas spike (S) e projecções mais curtas compostas da proteína dimérica da hemaglutinina-esterase (HE), dando aparência de uma coroa, o que justifica o nome desse vírus (Figura 1) (InfoBiotec, 2020).

O ciclo de replicação do coronavírus (figura 2) é dividido em várias etapas utilizando o RNA genómico (+) como molde, a replicase do coronavírus sintetiza a fita negativa (-) que, por sua vez, serve como molde para a síntese do novo RNA genómico, dando início ao processo de multiplicação do vírus no interior celular (Hoffmann *et al.*, 2020).

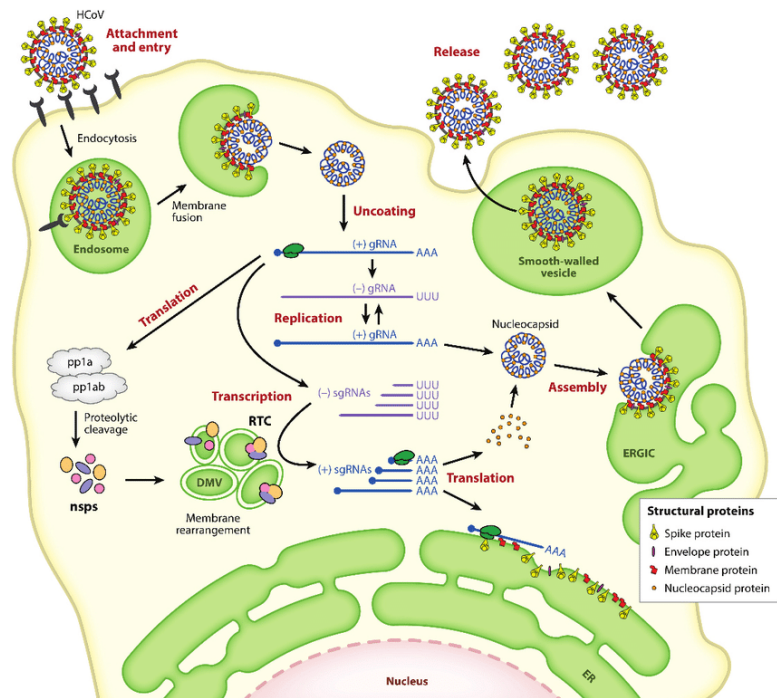


Figura 2. Diagrama esquemático mostrando o ciclo geral de replicação de coronavírus humanos (HCoVs). **Fonte:** InfoBiotec, 2020

**Legenda:** 1. Adesão e ingresso do vírus à célula hospedeira; 2. Remoção da envoltura e liberação do gRNA; 3a. Síntese de proteínas virais; 3b. Síntese de novas moléculas de gRNA; 4. Síntese de pequenas novas moléculas de gRNA; 5. Síntese de proteínas virais; 6. Montagem de novas partículas virais; 7. Liberação ao meio extracelular. Fonte: (InfoBiotec, 2020).

Embora a replicação/transcrição/tradução do genoma seja, principalmente, mediada por proteínas/enzimas virais, o envolvimento de vários factores hospedeiros tem sido identificado (Hoffmann *et al.*, 2020). Assim, como parasitas intracelulares obrigatórios restritos por capacidades genómicas limitadas, todos os vírus evoluíram para sequestrar factores do hospedeiro e facilitar sua multiplicação.

### 2.3. Classificação taxonómica dos coronavírus e epidemiologia

Filogeneticamente, a família Coronaviridae pertence a ordem Nidovirales, grupo IV, com RNAss orientado em uma direcção positiva e 46 espécies de vírus já foram descritas pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) (ICTV, 2020; Khalil & Khalil, 2020).

Os coronavírus são divididos em duas subfamílias – Letovirinae e Orthocoronavirinae –, sendo esta última dividida em quatro géneros: Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus e Deltacoronavirus (ICTV, 2020).

Alfacoronavírus e Betacoronavírus infectam apenas mamíferos, enquanto Gammacoronavírus e Deltacoronavírus são encontrados principalmente em aves, embora alguns também infectem mamíferos (Cui; Li; Shi, 2019). A organização génica dos diferentes géneros de coronavírus pode variar bastante, principalmente na região contendo os genes das proteínas acessórias que possuem também funções hospedeiro-específicas (Cui; Li; Shi, 2019). Em humanos, Alfacoronavírus e Betacoronavírus geralmente causam doenças respiratórias, enquanto, em animais, uma patologia gastrointestinal é mais comum (Gorbalenya *et al.*, 2020).

Existem seis espécies de coronavírus identificadas como infecciosas ao ser humano, quatro delas pertencem ao género Betacoronavírus e duas ao género Alfacoronavírus. O SARS-CoV-2 é a segunda estirpe dentro da espécie a causar uma epidemia humana e, assim como os outros Coronavírus Humanos (HCoV), ele provavelmente teve origem de transmissão de um animal reservatório evento conhecido como transmissão zoonótica. Após o SARS-CoV, surgido no final de 2002 e considerado erradicado em meados de 2003 o MERS-CoV coronavírus causador da síndrome respiratória do Oriente Médio emergiu em humanos em 2012 (Poon *et al.*, 2004; Zaki *et al.*, 2012).

Com uma taxa de mortalidade de cerca de 35% dos infectados, esse vírus tem causado pequenos surtos todos os anos, principalmente na península arábica, levando a uma soma actual de 2442 casos confirmados até meados de 2019 (Donnelly *et al.*, 2019). Além dos altamente patogénicos SARS-CoV, SARS-CoV-2 e MERS-CoV, os seres humanos também são acometidos por outros quatro coronavírus causadores de síndromes de gripes leves: HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 e HCoV-229E (CUI; LI; SHI, 2019).

Estudos filogenéticos desses HCoVs indicam que todos os quatro são resultados de uma transmissão zoonótica, com alguns deles envolvendo espécies de morcegos. O HCoV-NL63, por exemplo, só foi descoberto em 2004, após o grande interesse nos coronavírus despertado pelo surgimento da SARS (Van Der Hoek *et al.*, 2004). Desde então, observou-se que ele é um dos mais comuns agentes etiológicos de resfriados, com uma sazonalidade anual e disperso pelo mundo todo (Abdul-Rasool *et al.*, 2010).

Estima-se que este HCoV circule na população humana há centenas de anos e possua um ancestral comum com coronavírus de morcegos, que pode ter existido há mais de 500 anos (Huynh *et al.*,

2012). O papel de um hospedeiro intermediário na história evolutiva do HCoV-NL63 é provável, porém, ainda desconhecido (Corman *et al.*, 2015; Crossley *et al.*, 2012).

O HCoV-229E possui uma história evolutiva interessante e que exemplifica a capacidade de adaptação dos coronavírus a novos hospedeiros. Esse HCoV foi isolado e identificado em meados da década de 1960, a partir de pessoas com sintomas respiratórios nos Estados Unidos. Apenas nos anos 2000 é que alguns vírus semelhantes ao HCoV229E foram encontrados em morcegos africanos e em alpacas americanas mantidas em cativeiro. Análises evolutivas apontaram a alpaca como hospedeiro intermediário em uma história de transmissão envolvendo vários eventos de recombinação entre os vírus dos três hospedeiros (Corman *et al.*, 2015; Crossley *et al.*, 2012).

A questão de as alpacas americanas dificilmente terem entrado em contacto com morcegos africanos foi resolvida por um estudo que encontrou vírus relacionados ao HCoV-229E em vários camelídeos africanos, dromedários e camelos, que se mostraram filogeneticamente muito próximos ao vírus isolado das alpacas (Corman *et al.*, 2016).

A explicação mais plausível é que as alpacas tenham entrado em contacto com camelídeos africanos compartilhando o mesmo cativeiro, em um zoológico por exemplo, e foram apenas hospedeiras acidentais. O provável animal reservatório e transmissor para o ser humano é o camelo ou dromedário (Banerjee *et al.*, 2019).

Como podemos observar, eventos de transmissão zoonótica são comuns nos coronavírus. Entretanto, os mecanismos que permitem a essa família ter grande plasticidade de adaptação a novos hospedeiros ainda não são bem entendidos, mas provavelmente a alta taxa de recombinação viral – podendo chegar a 25% de todo o genoma – facilita a transposição da barreira entre as espécies (Banerjee *et al.*, 2019).

Morcegos são hospedeiros ideais para coronavírus e possuem organismos permissivos à replicação viral. Um estudo avaliando a diversidade global de coronavírus testou quase 20 mil amostras de animais e humanos e encontrou: i) alta taxa de positividade em morcegos; ii) correlação entre a taxa de diversidade genética dos coronavírus e a taxa de diversidade de espécies de morcegos presentes na região estudada; iii) maior frequência de eventos de transmissão entre espécies distantes – pertencentes a géneros ou famílias diferentes – na Ásia e África (Anthony *et al.*, 2017).

Tais achados reforçam o papel dos morcegos na evolução de coronavírus, similarmente ao que ocorre com porcos e aves para o vírus influenza, e destaca as regiões de maior risco para o surgimento de viroses emergentes. Importante lembrar que factores antropogénicos e não apenas a capacidade do vírus de adaptar-se a novos hospedeiros, são também determinantes na emergência de novas zoonoses (Jones *et al.*, 2008; Karesh *et al.*, 2012).

## **2.4. Manifestações clínicas**

A infecção por SARS-CoV-2 pode se apresentar clinicamente em uma destas três principais condições: portadores assintomáticos, indivíduos com doença respiratória aguda (DRA) ou pacientes com pneumonia em diferentes graus de gravidade (Lai *et al.*, 2020).

Nos maiores epicentros da doença, os primeiros casos surgiram em indivíduos assintomáticos com diagnóstico laboratorial confirmado, mas essa triagem de assintomáticos por meio de testes moleculares mostrou-se complexa, uma vez que a conduta em casos suspeitos varia em diferentes países. Esse desafio se torna ainda mais considerável na observação de casos pediátricos, que contribuem para grande parte dos portadores assintomáticos, exigindo maior atenção para evitar a transmissão (Lu *et al.*, 2020; OPAS, 2020).

No entanto, os sintomas são mais evidentes em pacientes com testes moleculares positivos e com manifestações respiratórias e exames de imagem compatíveis com o diagnóstico de pneumonia. Os registros clínicos dos pacientes no início da infecção indicam que os sintomas mais comuns são febre, tosse, mialgia e fadiga, e também podem ser acompanhados por secreção respiratória, dor de cabeça, hemoptise e diarreia (Huang, 2020; OPAS, 2020).

Alguns sintomas iniciais se assemelham aos de outras infecções respiratórias virais, como vírus sincicial respiratório e Influenza. Dispneia e febre alta são sintomas que definem a principal diferença clínica entre a COVID-19 e o resfriado comum, que é acompanhado de congestão nasal, lacrimejamento, espirros e coriza, inicialmente hialina, mas que ao longo dos dias se torna amarelo-esverdeada. Por outro lado, quando comparada com a infecção por Influenza, a COVID-19 apresenta sintomas clínicos semelhantes, mas com maior proporção de evoluções para infecções graves e críticas, exigindo oxigenoterapia e suporte ventilatório (WHO, 2020).

Diferentes estudos mostram que cerca de 86% dos pacientes não apresentam gravidade da doença; apenas 14% necessitam de oxigenoterapia em uma unidade hospitalar e menos de 5% desse grupo

necessitam de terapia intensiva (WHO, 2021). Li *et al.*, (2019) realizaram uma metanálise que envolvia a apresentação clínica de pacientes de diferentes estudos, no qual descreveram os seguintes sintomas: febre (88,3%); tosse (68,6%); mialgia ou fadiga (35,8%); expectoração (23,2%); dispneia (21,9%); cefaleia ou tontura (12,1%); diarreia (4,8%) e vômitos ou náuseas (3,9%).

A maioria dos pacientes progride com um bom prognóstico. É essencial destacar que em idosos ou indivíduos com comorbidades anteriores, como diabetes, doenças cardiovasculares e renais, a COVID-19 pode progredir de forma mais agressiva, com pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) além de disfunção cardíaca, hepática e renal (Guo *et al*, 2020; Liu, 2020).

Pacientes com sinais e sintomas como febre alta, taquipneia e dispneia, além de indicações clínicas da gravidade exigem maior atenção da equipe médica (OPAS, 2020). A progressão dos primeiros sintomas de COVID-19 para sepse é lenta, e o envolvimento extrapulmonar é caracterizado principalmente por insuficiência cardíaca refractária e danos nos rins, levando cerca de 25% desses pacientes críticos à terapia renal substitutiva (Yang *et al.*, 2020).

A acentuada evolução para sepse e choque séptico também é citada na literatura e pode atingir uma taxa de incidência superior a 50% em pacientes críticos, como descrito por Zhou *et al.* (2020), demonstrando a capacidade intrínseca da SARS-CoV-2 de levar à sepse, principalmente quando agravada por infecções secundárias.

Portanto, o uso de ferramentas de triagem, como a avaliação sequencial de falências de órgãos (SOFA), auxilia no diagnóstico e na administração precoces da condição do paciente na admissão hospitalar, favorecendo a melhoria dos resultados clínicos (Zhou *et al.*, 2020).

Em estudo anterior, o escore SOFA no primeiro dia de hospitalização dos indivíduos que não sobreviveram foi, em média, seis pontos (variação de 4 a 8), enquanto os pacientes que sobreviveram apresentaram média de quatro (variação de 3 a 4). Isso evidencia o potencial preditivo de mortalidade de critérios clínicos e laboratoriais inespecíficos, porém altamente presuntivos, que compõem esse índice (Yang *et al.*, 2020).

Embora menos descrita nos casos relatados, a presença de hiposmia/anosmia e hipogeusia/ageusia em pacientes sem rinorreia ou congestão nasal vem ganhando destaque, o que aumenta a possibilidade de comprometimento neurológico directo pela SARS-CoV-2, contudo, são necessários mais estudos para tal afirmação (Mao, 2020).

## **2.5. Diagnóstico de COVID-19**

O diagnóstico laboratorial tem sido fundamental na detecção da COVID-19. Existem diferentes tipos de testes, que podem ser divididos em duas categorias principais:

### **2.5.1. Testes Moleculares**

RT-PCR (Reacção em Cadeia de Polimerase com Transcrição Reversa): É o teste padrão-ouro para diagnóstico de COVID-19. Ele detecta o material genético (ácido nucleico) do SARS-CoV-2 em amostras respiratórias, como swabs nasofaríngeos e orofaríngeos. A RT-PCR tem alta sensibilidade e especificidade, sendo um método altamente confiável, especialmente quando realizado entre o 3º e 9º dia de sintomas (Xavier *et al.*, 2020).

A RT-PCR, apesar de ser altamente eficaz, pode ser demorada e exigir estrutura tecnológica avançada, tornando o tempo de resposta mais longo. A colecta, transporte e armazenamento inadequados das amostras podem interferir nos resultados, aumentando o tempo de espera e a margem de erro (resultados falso-negativos) (Xavier *et al.*, 2020).

No contexto da pandemia de COVID-19, diversos biomarcadores foram identificados como indicadores do estado actual da doença, enquanto outros se mostraram úteis como marcadores prognósticos.

Achados laboratoriais comuns na infecção por SARS-CoV-2 incluem: Leucocitose ou leucopenia, com linfopenia acentuada nos estágios iniciais da doença. Neutrófila, relacionada a um prognóstico desfavorável (Guan *et al.*, 2020; He e Tang, 2020).

As alterações frequentes incluem: o aumento da proteína C reactiva (PCR) (75%-93%) e diminuição da albumina sérica (50%-98%). Contagem de leucócitos com variações, com destaque para a linfopenia (35%-75%) (Lippi e Plebani, 2020). Diminuição da hemoglobina (41%-50%) e aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (15%-85%), entre outros biomarcadores como LDH, ALT e AST. Esses achados laboratoriais, incluindo PCR, procalcitonina (PCT) e VHS, aumentam à medida que o estado clínico do paciente se deteriora, reflectindo a evolução da infecção e o prognóstico do paciente (Lippi e Plebani, 2020).

### 2.5.2. Testes Rápidos de Antígeno (TDRs)

São mais simples, rápidos e não exigem equipamentos complexos. Eles detectam proteínas do vírus, como as do nucleocapsídeo, que são mais abundantes em pacientes com infecção activa. Os TDRs são semelhantes aos utilizados para HIV e Malária e são mais rápidos, com resultados disponíveis em 15-30 minutos. (Lippi e Plebani, 2020).

A principal vantagem dos TDRs é a redução significativa do tempo de resposta. Eles podem ser realizados em locais remotos, sem necessidade de cadeia de frio ou equipamento sofisticado, o que permite maior expansão do diagnóstico, especialmente em áreas com recursos limitados. Isso resulta em resultados rápidos, possibilitando a detecção precoce de infecções e facilitando o controle da pandemia (Lippi e Plebani, 2020).

### 2.6. Impacto dos Testes no Tempo de Resposta Laboratorial

A introdução de testes rápidos, como os TDRs de antígeno, impactou directamente o tempo de resposta do diagnóstico. Embora a RT-PCR seja mais precisa e recomendada para pacientes sintomáticos com sintomas graves ou suspeitos de infecção por COVID-19, ela possui um tempo de resposta consideravelmente mais longo devido à complexidade do procedimento e à necessidade de estruturas adequadas.

**Vantagens dos TDRs:** Como os TDRs têm uma metodologia mais simples, eles permitem a obtenção de resultados de forma muito mais rápida, o que é fundamental para a implementação de medidas de controle imediato, como o isolamento de pacientes e o rastreamento de contactos. Além disso, podem ser realizados em locais sem acesso a infra-estrutura de laboratório, o que aumenta a cobertura dos testes, especialmente em áreas de difícil acesso (Zhou *et al.*, 2020).

**Desafios e Limitações:** Embora a velocidade seja uma grande vantagem dos TDRs, esses testes possuem limitações quanto à sensibilidade. Eles tendem a ser menos sensíveis do que a RT-PCR, especialmente em casos de pacientes com baixa carga viral ou assintomáticos. Isso pode levar a resultados falso-negativos, o que é uma desvantagem no diagnóstico precoce, especialmente para pacientes assintomáticos ou com sintomas leves (Zhou *et al.*, 2020).

### 3. Área de Estudo

A pesquisa foi realizada no Instituto Nacional de Saúde (INS). O INS é a entidade de gestão, regulamentação e fiscalização das actividades relacionadas com a geração de evidência científica em Saúde para garantia de uma melhor saúde e bem-estar, dotada de personalidade jurídica com autonomias administrativa e técnico-científica (<https://ins.gov.mz>).

O INS tem a sua sede na província de Maputo, no distrito de Marracuene, na estrada nacional número 1 e exerce a sua actividade em todo o território nacional através das delegações provinciais e Laboratórios de Saúde Pública (<https://ins.gov.mz>).

O INS é tutelado pelo Ministro da Saúde, o que significa que o Ministro tem o poder de autorizar e aprovar o regulamento interno do INS; homologação de programas, planos de actividades e relatórios anuais; criação de formas de representação local; fiscalização dos órgãos e documentos do INS e outros que resultem da lei (<https://ins.gov.mz>).

A pesquisa foi realizada na Repartição da Virologia, pois esta repartição é responsável pela recepção e processamento das amostras suspeitas de SARS-CoV-2 proveniente de diferentes hospitais e Centros de Saúde da cidade e província de Maputo, bem como de algumas províncias de Moçambique.



Figura 3. Localização geográfica do Instituto Nacional de Saúde

Fonte: INE (2024)

#### **4. Metodologia**

Tratou-se de um estudo descritivo e analítico, utilizando um transversal retrospectivo de carácter quantitativo. O estudo foi realizado no INS. Foram recolhidos dados referentes a 3 hospitais e 1 centro de saúde, nomeadamente: Hospital Provincial de Matola (HPM), Hospital Geral de Mavalane (HGM), Hospital Geral de Chamanculo (HGC) e Centro de Saúde de Marracuene (CSM).

##### **4.1. População, amostragem e tamanho de amostra**

A população deste estudo foi formada por todos os pacientes atendidos no Hospital Provincial de Matola, Hospital Geral de Mavalane, Hospital Geral de Chamanculo e Centro de Saúde de Marracuene que solicitaram diagnóstico clínico de SARS-CoV-2 cujo as amostras foram processadas no INS, durante o período 2021. Neste estudo, foi usado método de amostragem não probabilístico e a amostragem foi feito por conveniência. Tratando-se de um estudo retrospectivo, com recurso a uma base de dados do laboratório do INS, a amostra constituiu o número de dados encontrados na base de dados. Desta feita a amostra foi constituída por 21931.

##### **4.2. Recolha de dados**

A recolha de dados consistiu na busca dos registos de exames laboratoriais de pacientes cujas amostras foram processadas no INS. Os dados foram recolhidos durante três meses partindo do mês de Fevereiro a Abril de 2022. Para o efeito foram recolhidas informações sobre a testagem de SARS-CoV-2 existentes na base de dados DISA Lab (Laboratório de Sistemas Intensivos em Dados e Aplicações do Inglês “*Laboratory of Data Intensive System and Applications*”) do INS. Foram recolhidos dados laboratoriais, correspondentes a um intervalo de 9 meses, ou seja foram analisados dados de 9 meses, divididos em 2 fases: 6 meses antes do uso do teste rápido “período pré-introdução ” (Jan à Jun de 2022) e 3 meses depois do uso do teste rápido “período pós-introdução ” (Jul à Set de 2022). As variáveis de interesse foram: dados do processo pré-analítico (código de amostras, data e hora de colheita da amostra; data e hora de entrada da amostra no INS), dados do processo analítico do paciente que se encontram armazenados no software DISA Lab e no formulário do paciente (resultados dos testes rápidos e PCR, data de colheita, tempo de resposta laboratorial e validação de resultados).

### **4.3. Procedimentos laboratoriais**

Os procedimentos laboratoriais para testagem de COVID-19 são fundamentais para o diagnóstico e controle da pandemia. No contexto deste estudo, para a obtenção dos resultados laboratoriais, dois tipos principais de testes eram utilizados: o teste PCR e o teste rápido de antígeno. Baixo proceder-se-á com os detalhes dos dois procedimentos, explicando como estes eram realizados:

#### **4.3.1. Teste Rápido de Antígeno**

O teste rápido de antígeno foi introduzido em julho de 2021 e eram realizados nos hospitais e centros de saúde acima mencionados. Ele era utilizado principalmente para diagnósticos rápidos.

O teste rápido de antígeno para SARS-CoV-2 seguia os seguintes procedimentos:

1. Colecta da amostra: O profissional utilizava um cotonete para colectar a amostra das vias nasais ou orofaríngeas do paciente. Esse processo demorava cerca de 2 a 5 minutos.
2. Preparação da amostra: A amostra era colocada em um frasco com solução de extracção, que ajudava a liberar os antígenos. Esse passo levava de 1 a 2 minutos.
3. Aplicação da amostra no dispositivo: A solução com a amostra era colocada no dispositivo de teste, onde reagentes específicos buscavam os antígenos do vírus. Esse processo tomava 1 a 2 minutos.
4. Aguardar o resultado: Após a aplicação, esperava-se de 10 a 30 minutos para que o resultado fosse gerado na janela de leitura do teste.
5. Interpretação dos resultados: O resultado positivo aparecia com duas linhas visíveis no dispositivo, enquanto o negativo aparecia com uma linha e por fim o invalido não mostrava essa linha. Essa leitura demorava cerca de 1 a 2 minutos.
6. Emissão do resultado: o relatório com o resultado final era entregue ao paciente logo após a leitura do resultado

Tempo total estimado: todo o processo levava de 15 a 30 minutos.

#### 4.3.2. Teste PCR (Reacção em Cadeia da Polimerase)

O PCR era realizado no Instituto Nacional de Saúde (INS). A detecção de SARS-COV-2, através de PCR, obedecia as seguintes fases: Primeiramente as amostras passavam pela recepção de amostras: local onde eram recebidas as amostras e registados os dados dos pacientes no software DISA Lab. Diariamente eram recebidas em média 200 a 400 amostras, sendo que em casos de pico (alta incidência) o laboratório tem a capacidade de receber diariamente 1500 a 2000 amostras. Após a recepção as amostras seguiam para o laboratório de Virologia onde eram testadas.

Para a testagem laboratorial das amostras de SARS-COV-2 o laboratório dispõe de duas plataformas de diagnóstico, nomeadamente: a aberta (manual) e fechada (automática). A plataforma fechada é realizada por intermédio de COBBAS e ABBOTT. A plataforma aberta consiste na realização do PCR em tempo real nos termocicladores (QuantStudio/AB), usando-se para o efeito os diferentes kits de extracção e de amplificação. A testagem das amostras na plataforma aberta envolveu a manipulação das amostras, preparação das amostras, extracção que poderia ser automática ou manual e amplificação do material genético. Após a testagem as amostras seguiam para a interpretação e validação dos resultados.

#### 4.4. Armazenamento, análise e processamento de dados

Os dados foram armazenados no programa *Excel* e mais tarde transportado para o programa estatístico SPSS versão 20. Nessa base foram introduzidos todos os dados do paciente por códigos numéricos de acordo com as variáveis de interesse.

Os dados foram apresentados por meio de gráficos e tabelas cruzadas de frequências e percentagens. Para o caso do cálculo do tempo médio de resposta laboratorial usou-se a fórmula

de calculo de media aritmética:  $X = \frac{\sum_n^{\infty} A}{B}$ , onde:

$\sum_n^{\infty} A$ - Somatório das horas ao longo dos meses; B- número total de meses;

X- Media das horas.

Foi usado o teste qui-quadrado para comparar o tempo de resposta laboratorial antes e depois da introdução do TDR, bem como a diferença de detecção de SARS-CoV-2 antes e depois da introdução do TDR. Todas as análises estatísticas foram efectuadas considerando um nível de

significância 0,05. O que quer dizer que foram considerados significados valores de p inferiores a 0.05 e todos os valores de p acima de 0.05 foram considerados não significativos.

#### **4.4. Considerações éticas**

Como forma de garantir os aspectos éticos, a pesquisadora levou em consideração os princípios éticos da pesquisa tais como:

- Apresentação formal do pedido de autorização para realização da pesquisa à Direcção do INS, especialmente a repartição de virologia onde de forma clara, explicou-se a finalidade da pesquisa;
- Este trabalho fez parte de um projecto que esteve a decorrer no INS, contudo o protocolo foi submetido para aprovação pelo Comité Nacional de Bioética em Saúde com o número: 719/CNBS/2020 e CIBS: 107/CIBS-INS/2020 para aprovação ética;
- A informação foi digitada numa base de dados do programa Excel e mais tarde transferida para o programa estatístico SPSS versão 20 de forma codificada excluindo o nome do participante, de modo a garantir a confidencialidade;
- Futuramente o trabalho será apresentado somente em fóruns académicos e como já mencionado anteriormente de forma a garantir sigilo e confidencialidade aos participantes da pesquisa, os dados estão codificados.

## 5. Resultados

De Janeiro à Setembro de 2021 foram testados 21931 pacientes com sintomas relacionados com o SARS-CoV-2, dentre os quais 45.35% (9946/ 21931) dos pacientes foram atendidos antes da introdução do TDR e 54.65% (11985/ 21931) dos pacientes foram atendidos depois da introdução do TDR (fig. 3).

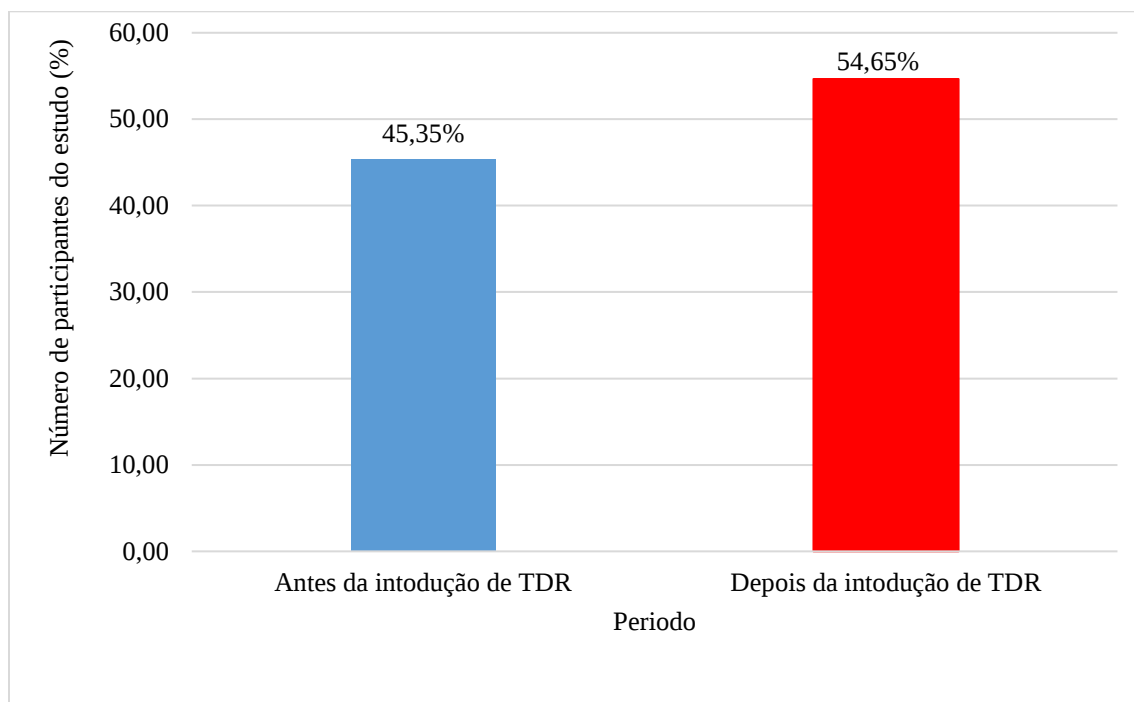


Figura 4. Número de participantes da pesquisa (antes e depois da introdução do TDR)

### 5.1. Distribuição dos pacientes de acordo com a Proveniência

A figura abaixo ilustra a distribuição dos pacientes em relação a proveniência e período de admissão (antes ou depois da introdução do TDR). A partir do gráfico pode-se constatar que o HGM apresentou 41.56% (9114/21931) e pacientes atendidos seguido de CSM e HGC com 19.90% (4356/21931) e 19.49% (4275/21931), respectivamente. Em relação ao período de admissão, todos os quatro locais de estudo tiveram maior percentual de admissão no período pós-introdução do TDR com exceção do CSM, conforme a figura 4.

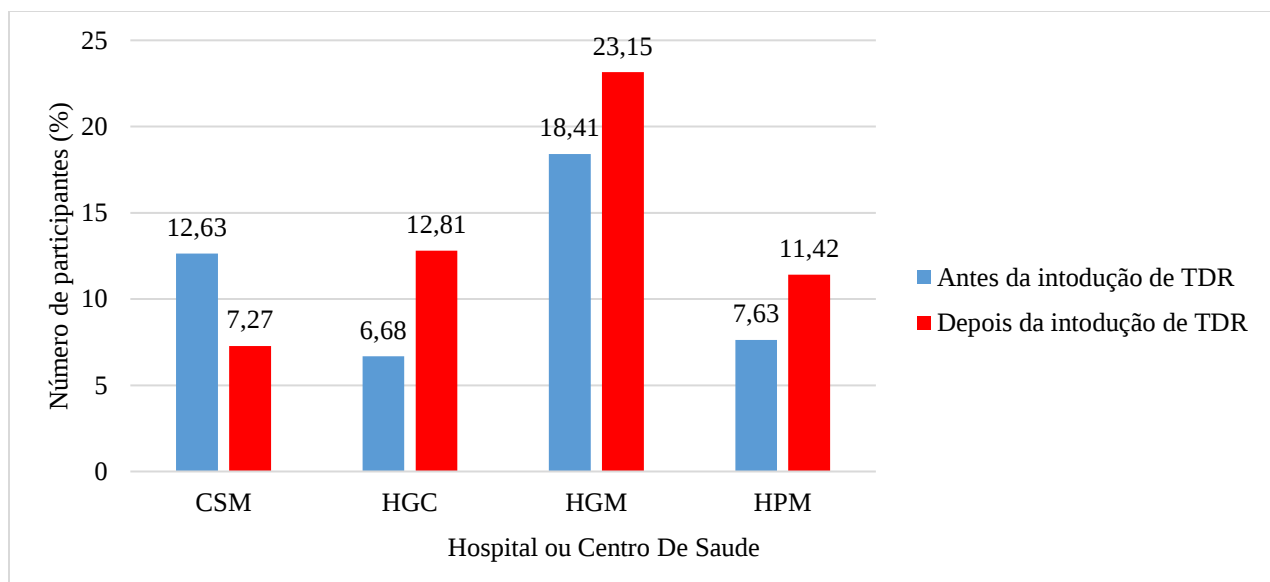


Figura 5. Distribuição dos pacientes em relação a proveniência e período de admissão

## 5.2. Frequência de SARS-CoV-2

Dos 21931 participantes do estudo 55.80% (12237/21931) apresentaram teste positivo a SARS-CoV-2 e 44.20% (9694/21931) apresentaram teste negativo a SARS-CoV-2.

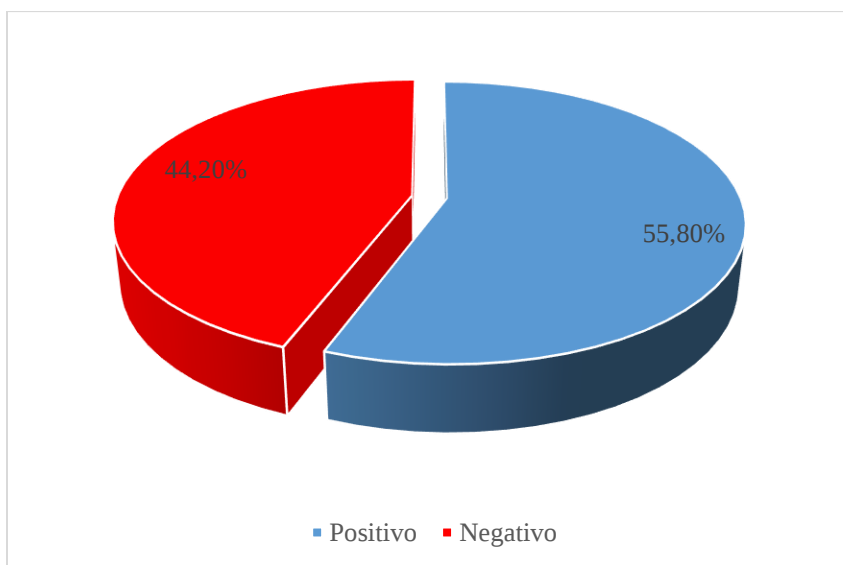


Figura 6. Frequência da SARS-CoV-2

### 5.3. Distribuição dos casos positivos a SARS-CoV-2 antes e depois da introdução dos TDR

A figura 6 ilustra a distribuição dos casos positivos da SARS-CoV-2 antes e depois da introdução do TDR. De referir que o total dos casos positivos achado nesta pesquisa é de 12237. Usando este número como o total, podemos verificar que 45.93% (5621/12237) dos casos positivos foram encontrados antes da introdução dos TDRs e 54.06% (6616/12337) destes casos foram encontrados depois da introdução do TDR. O teste qui quadrado mostrou que não houve diferenças estatisticamente significativas ( $P=0.073$ ) entre a detecção de SARS-CoV-2 antes e depois da introdução dos TDRs.

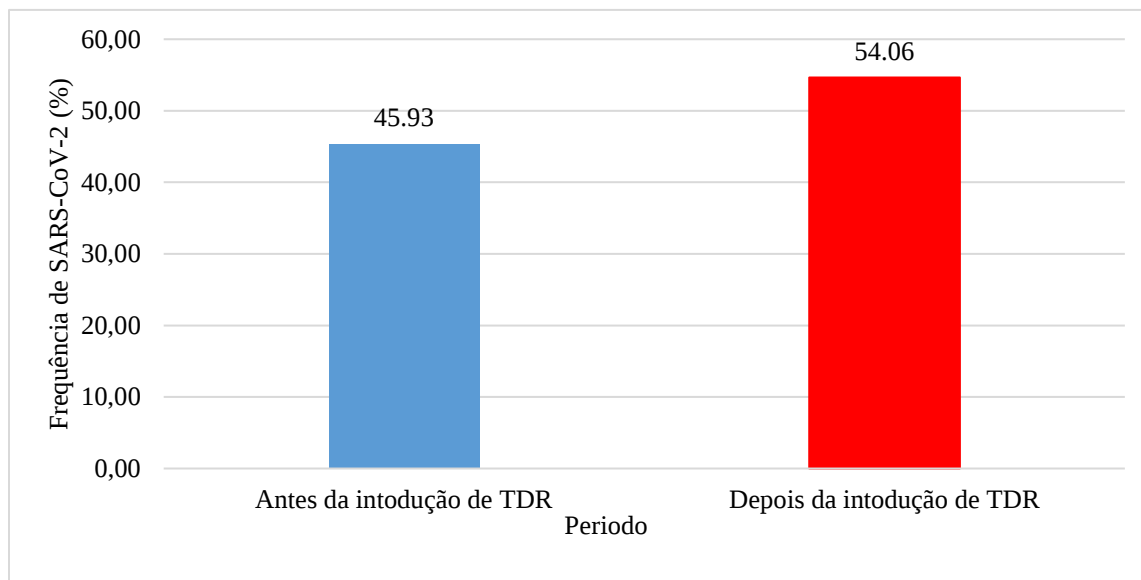


Figura 7. Distribuição dos casos positivos a SARS-CoV-2 antes e depois da introdução dos TDR

### 5.4. Impacto do uso do teste rápido para o diagnóstico de SARS-CoV-2 sobre o Tempo de Resposta Laboratorial no INS antes e depois da introdução do TDR

A tabela abaixo ilustra o tempo de resposta laboratorial (TRL) no INS antes e depois da introdução do teste rápido para o diagnóstico de SARS-CoV-2. O TRL corresponde ao tempo que vai desde a recepção das amostras até a validação dos resultados. A partir do gráfico pode-se constatar que antes da introdução do TDR o tempo médio da resposta laboratorial era de 24h:25 minutos, porém após a introdução do TDR o TRL passou a ser de 15h:13min (vide tabela 1).

O teste quiquadrado mostrou que existe diferenças estatisticamente significativa ( $p= 0.033$ ) do tempo de resposta laboratorial (TRL) antes e depois da introdução do teste rápido para o diagnóstico de SARS-CoV-2.

Tabela 1. Impacto do uso do teste rápido para o diagnóstico de SARS-CoV-2 sobre o Tempo de Resposta Laboratorial no INS antes e depois da introdução do teste rápido

| Período        | Mês       | Recepção a Registo | Registo à Análise | Análise à Validação | Total | Tempo médio | Valor-p |
|----------------|-----------|--------------------|-------------------|---------------------|-------|-------------|---------|
| Pré introdução | Janeiro   | 3:02               | 29:01             | 2:05                | 34:08 | 24h:25      | 0.033   |
|                | Fevereiro | 4:01               | 15:07             | 1:04                | 21:12 |             |         |
|                | Marco     | 1                  | 18:06             | 1:01                | 20:07 |             |         |
|                | Abril     | 0:10               | 32.2              | 1.3                 | 33:06 |             |         |
|                | Maiο      | 0:40               | 16.8              | 0.9                 | 18:11 |             |         |
|                | Junho     | 01:20              | 18.1              | 1                   | 19:08 |             |         |
| Pós introdução | Julho     | 0:40               | 13.9              | 00:04               | 14:07 | 15h:13      |         |
|                | Agosto    | 00:01              | 14:05             | 00:03               | 14:08 |             |         |
|                | Setembro  | 01:00              | 15:02             | 00:04               | 16:06 |             |         |

## 6. Discussão

Analisou-se 21931 amostras de pacientes com sintomas de COVID-19 das quais 55.80% (12237/21931) foram positivas para SARS-CoV-2. A frequência encontrada neste estudo é alta se comparado com a encontrada/reportada por Siteo e colaboradores (2022) que em seu estudo sobre desempenho clínico de esfregaços nasais autocolocados e testes rápidos para detecção de SARS-CoV-2 em Moçambique encontraram uma frequência de 37.6% das amostras positivas para SARS-CoV-2.

A alta taxa de positividade encontrada neste estudo pode ser explicada por uma combinação de vários factores, incluindo a propagação de variantes mais transmissíveis, as duas ondas de COVID-19 observadas em Janeiro e Julho, falta de acesso a vacinas, desafios na implementação de medidas de saúde pública, e infra-estrutura de saúde precárias.

Durante 2021, houve a eclosão de novas variantes do COVID-19, potencialmente mais transmissíveis, que se espalharam no mundo, inclusive em Moçambique, aumentando a taxa de infecção deste vírus (Macucule, 2021).

As dificuldades na aplicação eficaz de medidas de saúde pública, como distanciamento social, uso de máscaras e restrições de viagem, devido a factores como falta de recursos, infra-estrutura inadequada e adesão irregular da população contribuíram significativamente nas altas taxas de propagação do vírus COVID-19, principalmente no primeiro semestre do ano de 2021 (Semaun, 2021).

A infra-estrutura de saúde subdesenvolvida em algumas regiões de Moçambique pode ter dificultado a resposta eficaz à pandemia, incluindo testagem em massa, rastreamento de contactos e tratamento de pacientes com COVID-19, contribuindo para a propagação do vírus (Macucule, 2021).

A distribuição desigual de vacinas em todo o mundo pode ter deixado Moçambique com acesso limitado às vacinas COVID-19, o que significa que uma grande parte da população permaneceu não vacinada e susceptível à infecção, por esta razão verificou-se maior frequência de SARS-CoV-2 no período em estudo.

Pode se constatar que a introdução da vacinação não apenas serve para proteger os indivíduos vacinados, mas também desempenha um papel crucial na redução da transmissão do vírus na comunidade. Mesmo que uma pessoa vacinada contraia o vírus, é menos provável que ela transmita a doença a outras pessoas, porque a carga viral é geralmente mais baixa e o período de infecção pode ser mais curto. Isso é especialmente importante para interromper cadeias de transmissão e controlar surtos locais (Fontanet, 2021).

De acordo Bubar (2021), a imunidade colectiva é alcançada quando uma proporção suficiente da população é imunizada contra uma doença infecciosa, tornando mais difícil para o vírus se espalhar e protegendo mesmo aqueles que não podem ser vacinados por motivos médicos, como pessoas imunocomprometidas. Quanto mais pessoas forem vacinadas, menor será a chance de o vírus encontrar um hospedeiro susceptível para se espalhar, beneficiando toda a comunidade (Bubar, 2021).

A menor frequência de casos de SARS-CoV-2, 45.56% (5621/12337) foi observada antes da introdução dos TDR e a maior frequência de 54.44% (6716/12337) de casos de SARS-CoV-2 foi observada depois da introdução do TDR. O teste qui quadrado mostrou que existe diferenças estatisticamente significativa ( $P=0.033$ ) entre a detecção de SARS-CoV-2 antes e depois da introdução dos TDR.

Quanto ao impacto do uso do TDR no tempo de resposta laboratorial (TRL) no INS, os resultados do estudo sugerem que antes da introdução do TDR os testes levavam mais tempo de processamento, com um tempo médio de 24h:25 minutos, enquanto que depois de introdução do TDR o tempo de respostas laboratorial foi drasticamente reduzido tempo de resposta laboratorial passou a ser de 15h:13min. O teste quiquadrado mostrou uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0.033$ ) no tempo de resposta laboratorial antes e depois da implementação dos TDRs, o que significa que a introdução do TDR foi crucial na redução do tempo laboratorial.

Os resultados encontrados neste estudo estão em concordância com Macucule (2021), pois este afirma que o uso de testes rápidos para diagnosticar o SARS-CoV-2 pode reduzir significativamente o tempo de resposta laboratorial, fornecendo resultados em minutos ou horas, em comparação com os dias necessários para os testes tradicionais. Isso permite uma detecção mais rápida da infecção, facilitando a implementação de medidas de controle e prevenção. No entanto, é importante considerar a sensibilidade e especificidade dos testes rápidos, pois podem apresentar resultados falsos negativos ou positivos.

Macucule (2021), justifica a sua tese de seguinte maneira, os testes rápidos são projectados para serem simples de usar e interpretar. Eles geralmente envolvem etapas menos complexas do que os testes de PCR, que exigem várias etapas laboratoriais, incluindo extracção de ácidos nucleicos, amplificação e detecção. Portanto os testes rápidos podem produzir resultados em um curto período de tempo, muitas vezes dentro de 15 minutos a algumas horas, dependendo do tipo de teste e do dispositivo utilizado. Isso é significativamente mais rápido do que os testes de PCR, que podem levar dias para processar e fornecer resultados devido à necessidade de processamento em laboratório e à alta demanda (Fontanet, 2021).

Os testes rápidos são frequentemente executados em dispositivos portáteis ou sistemas automatizados, que podem ser facilmente transportados e operados em diferentes configurações,

como clínicas, hospitais ou locais de teste temporários. Em contraste, os testes de PCR exigem equipamentos especializados em laboratório, como termocicladores e máquinas de extracção de ácidos nucleicos. Os testes rápidos geralmente estão prontos para uso imediato e não requerem preparação extensa de reagentes ou amostras, o que pode acelerar o processo de teste e reduzir o tempo de resposta (Fontanet, 2021).

É importante ressaltar que, embora os testes rápidos ofereçam vantagens em termos de tempo de resposta laboratorial, eles podem ter limitações em sensibilidade e especificidade em comparação com os testes de PCR. Portanto, é essencial considerar as características de desempenho de cada teste e interpretar os resultados com cautela (Fontanet, 2021).

O PCR possui desempenho analítico superior aos TDRs de antígeno para o diagnóstico de SARS-CoV-2, e por isso é o método padrão ouro e de eleição em Moçambique (Fontanet, 2021). Devido à sua portabilidade e rapidez, o uso de TDRs de antígeno deve ser privilegiado nas situações ou populações bem definidas onde o uso do PCR enfrenta limitações operacionais ou logísticas (Fontanet, 2021). Este teste pode ser considerado em locais com alta transmissão de SARS-CoV-2, onde o sistema de diagnóstico implementado encontra-se sobrecarregado ou o acesso aos testes moleculares é restrito, em outras palavras os testes rápidos são especialmente úteis em áreas remotas ou com recursos limitados, onde o acesso a laboratórios de PCR pode ser limitado (Fontanet, 2021).

## 7. Conclusão e Recomendações

### 7.1. Conclusão

Podemos constatar que os resultados do estudo apresentado mostra uma análise positiva do impacto da introdução dos Testes Rápidos de Diagnóstico (TDR) no diagnóstico de SARS-CoV-2, destacando os seguintes pontos:

- Frequência de Casos de SARS-CoV-2: Antes da introdução dos TDR, a frequência de casos positivos foi de 45,56% (5.621/12.337), enquanto depois da introdução dos TDR, essa frequência subiu para 54,44% (6.716/12.337), sugerindo uma melhora na detecção do vírus;
- Impacto no Tempo de Resposta Laboratorial (TRL): O uso do TDR também trouxe uma melhoria significativa no tempo de resposta laboratorial. Antes de sua introdução, os diagnósticos demoravam em média 24 horas e 25 minutos, enquanto, após a introdução, o tempo foi reduzido para 15 minutos e 13 segundos, representando uma diminuição drástica.

A introdução dos TDR no diagnóstico de SARS-CoV-2 foi positiva, com uma redução significativa no tempo de resposta laboratorial e uma maior frequência de detecção de casos positivos, o que possivelmente contribuiu para um diagnóstico mais rápido e eficiente, auxiliando na gestão da pandemia. Este estudo ressalta como a introdução de tecnologias mais rápidas pode melhorar a eficiência dos sistemas de saúde, principalmente em contextos de urgência, como o da pandemia de COVID-19.

### 7.2. Recomendação

- Realizar um estudo de base comunitária para melhor caracterização do impacto do uso do teste rápido no diagnóstico de SARS-CoV-2, além de desenvolver estudos prospectivos para avaliar os efeitos do uso contínuo desse teste na detecção da doença.

## 8. Referências bibliográficas

- Abdul-Rasool, S.; Fielding, B. C. (2010). Understanding Human Coronavirus HCoV-NL63. *The Open Virology Journal*, [Sharjah], v. 4, p.76-84;
- Anthony, S. J. (2017). *Global patterns in coronavirus diversity. Virus Evolution*. Oxford, v. 3, n. 1, p.1-15;
- Binnicker, M. J. (2021). Emerging Technologies for the Detection of SARS-CoV-2. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(3), e00020-20. doi:10.1128/CMR.00020-20.
- Borges, A. A.; Suzukawa, A. A.; Zanoluca, C.; Santos, C. N. D. dos. SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. In: Barral-Netto, M.; Barreto, M. L.; Pinto Junior, E. P.; Aragão, E. (Org.). (2020). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba*. 1(2): p.23;
- Bubar, K. M. (2021). *Model-Informed COVID-19 Vaccine Prioritization Strategies by Age and Serostatus*. *Science*, vol. 371, 6532, p.916–921;
- Chan, J. F. W. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel humanpathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*. New York, 9(1): p.221-236;
- Conzade, R. (2018). Reported Direct and Indirect Contact with Dromedary Camels among Laboratory-Confirmed MERS-CoV Cases. *Viruses*, Basel, v. 10, n. 8;
- Corman, V. M. (2015). Evidence for an Ancestral Association of Human Coronavirus 229E with Bats. *Journal of Virology*, Washington, v. 89, n. 23, p. 11858-11870;
- Corman, V. M. (2016). Link of a ubiquitous human coronavirus to dromedary camels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, 113: 35;
- Corman, V. M. (2020). *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real time RT-PCR. Euro Surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles=European communicable disease bulletin*, 25 : (3), p.1-8 ;
- Cotten, M. (2013). Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. *The Lancet, London*, 382: (9909), p.1993-2002;

- Crossley, B. M. (2012). *Identification and characterization of a novel alpaca respiratory coronavirus most closely related to the human coronavirus 229E*. *Viruses*, Basel, 4: (12), p. 3689-700;
- Cui, J.; Li, F.; Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, London, 17: (3), p. 181-192;
- Donnelly, C. A. (2019). *Worldwide reduction in MERS cases and deaths since 2016*. *Emerging Infectious Diseases*, 25: (9), p. 1758-1760;
- Fontanet, A. (2021). *SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic*. *The Lancet*. 397: (10278), pp. 952–954;
- Gorbalenya, A. E. (2020). The species Severe acute respiratory syndromerelated coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, London. 5: (4). p. 536-544;
- Gorbalenya, A. E. (2020). *The species severe acute respiratory syndrome related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*. *Nature Microbiology*, [London], 5: (4), p. 536-544;
- Graf, T. (2020). *Diversidade dos coronavírus, origem e evolução do SARS-COV-2*. Salvador: Edufba;
- Guan W. J, Ni ZY, Hu Y. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*.. 10. p10;
- Guo Y, Cao Q, Hong Z. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res*. 7 (11): p23-27;
- He S, Tang S, Rong L. (2020). A discrete stochastic model of the COVID-19 outbreak: forecast and control. *Math Biosci Eng*. 17: (4). p2792-804;
- Helmy, Y. A. (2020). The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of Clinical Medicine*, Basel. 9: (4). p1225;
- Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Pöhlmann, S. (2020). *A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells*. *Molecular Cell*. 78: 4, p. 779-784;

- Huang C, Wang Y, Li X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395: (10223). p497-506;
- Huang, C. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel Corona vírus in Wuhan, China. *Te Lancet*, 395 : (10), p.497-506, 220 ;
- Hulswit, R. J. G.; De Haan, C. A. M.; Bosch, B. J. (2020). Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *Advances in Virus Research*, New York, 96. p. 29-57;
- Huynh, J. (2012). Evidence supporting a zoonotic origin of human coronavirus strain NL63. *Journal of Virology*. Washington, 86: (23). p. 12816-12825;
- Instituto Nacional de Estatística (INE). (2024). *Estatísticas do Distrito de Marracuene, 2019 – 2023*. Instituto Nacional de Estatística. Maputo - Moçambique
- International Committee On Taxonomy Of Viruses – (ICTV). (2020). *Coronaviridae*. Disponível em: [\[https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/positivesensernaviruses2011/w/posrna\\_viruses/222/coronavirida\]](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positivesensernaviruses2011/w/posrna_viruses/222/coronavirida). Acessado em: 10 de Julho 2021;
- Lai CC, Liu YH, Wang YC. (2020). Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 10: p101;
- Levy, C. E. (2004). *Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde*. 1. ed. ANVISA. Campinas SP;
- Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q. (2019). Novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 1: p1-12;
- Li, W. (2003). *Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus*. *Nature*, London, 426 (6965): p. 450-454;
- Lippi G, & Plebani M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 10: p15 ;
- Liu Y, Yang Y, Zhang C. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China: life sciences*. 263(3): 364-74pp ;
- Lu X, Zhang L, Du H. (2020). SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 18: p1-3;

- Macucule, Ba. (2021). "Understanding the Spread of COVID-19 in Mozambique: An Epidemiological Analysis." PLOS ONE, vol. 16, 3
- Mao L, Jin H, Wang M, (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 10. p3-11;
- MISAU. (2021). Conheça os testes de diagnóstico da COVID-19. Disponível em: [<https://covid19.ins.gov.mz/testes-covid-19/>]. Acessado a 12 de Agosto de 2021;
- Organização Pan Americana de Saúde (OPAS). (2020). Folha informativa–COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Disponível em: [[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6101:COVID19&emid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:COVID19&emid=875)] acessado em 7 de abril 2023;
- Pires, R. C. (2020). A importância do teste rápido para conter a Covid-19. Disponível em: [<https://saude.abril.com.br/blog/com-a-palavra/a-importancia-do-teste-rapido-para-conter-a-covid-19/>]. Acessado a 12 de Agosto de 2021;
- Poon, L. L. M. (2004). The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infectious Diseases*, London, 4: (11). p. 663-671;
- US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020). *Testing for COVID-19*. Disponível em: (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>). Acessado a 23 de Setembro de 2024;
- Santos, S e Rodrigues, T. (2021). *Teste rápido de antígeno, RT-PCR, autoteste e serológico*. Disponível em: [<https://www.deco.proteste.pt/saude/doencas/noticias/teste-rapido-antigenio-rt-pcr-autoteste-serologico-veja-diferencas>]. Acessado a 12 de Agosto de 2021;
- Semaun, A. (2021). Challenges in preventing COVID-19 spread in Mozambique. *The Lancet Infectious Diseases*. vol. 21,4, pp. 475–476.
- Siteo, N. (2020). *Guião para a introdução de Testes De Diagnóstico Rápidos De Antígeno para o SARS-CoV-2 em Moçambique*. Maputo: Ministério da Saúde;
- Siteo, N., Fernandes, Ana., Barras, Carmen., Mudenyanga, Chishamiso., Khan, F., Massamha, J. (2020). *Guião Para A Introdução De Testes De Diagnóstico Rápidos De Antígeno Para O SARS-CoV-2 Em Moçambique*. Ministério da Saúde de Moçambique. Maputo;

- Ulhaq Z. S & Soraya G. V. (2020). Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect.* 10: p101;
- Wang D, Hu B, Hu C. (2020). *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China.* JAMA. 10:p101;
- World Health Organization (WHO). (2020). *Q&A: similarities and differences – COVID-19 and influenza.* Reference: Newsroom/Q&A Detail,. Disponível em: [<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-asimilarities-and-differences-COVID-19-and-influenza>]. acessado em: 15 abril 2023;
- World Health Organization (WHO). (2021). *Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Reference: interim guidance.* Disponível em: [[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)]. acessado em: 15 abril 2023;
- Yang X, Yu Y, Xu J. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a singlecentered, retrospective, observational study. *Lancet.* DOI: 10(1016): p5-7;
- Zaki, A. M. (2020). *Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia.* New England journal of Medicine, Boston, v. 367, n. 19, p. 1814-1820;
- Zhang, T.; Wu, Q.; Zhang, Z. (2020). *Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak.* Current Biology, London, v. 30, n. 7, p. 1346-1351;
- Zhou F, Yu T, Du R. (2020). *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* Lancet. 395: p1054-62;
- Zhou, H. (2020). *A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein.* Current Biology, London, v. 30, n. 11, p. 2196-2203;
- Zhou, P. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, [s. l.], v. 579, n. 7798, p. 270-273.