



**Da emergência de um novo vírus humano
à disseminação global de uma nova doença**
— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Boletim de publicações

Data de publicação: 11/04/2020 a 13/04/2020

André Pinto, António Martins, Beatriz Prista Leão, Cláudio Silva, Elsa Branco, Fernando Freitas, João Paulo Caldas, Margarida Tavares, Nuno Pereira, Rafael Amorim Rocha, Rita Filipe, Sara Lacerda, Sílvia Policarpo

Serviço de Doenças Infeciosas, CHUSJ

Ana Henriques, Ana Isabel Ribeiro, Ana Rute Costa, Carina Rodrigues, Cláudia Jardim, Cláudia Ribeiro, Elisabete Alves, Gabriela Albuquerque, Inês Baía, Janessa Oliveira, Joana Amaro, Joana Araújo, Natália Araújo, Paula Meireles, Raquel Costa, Raquel Mara Teixeira, Samantha Morais, Sara Soares, Sofia Sousa, Sofia Vilela

ISPUP

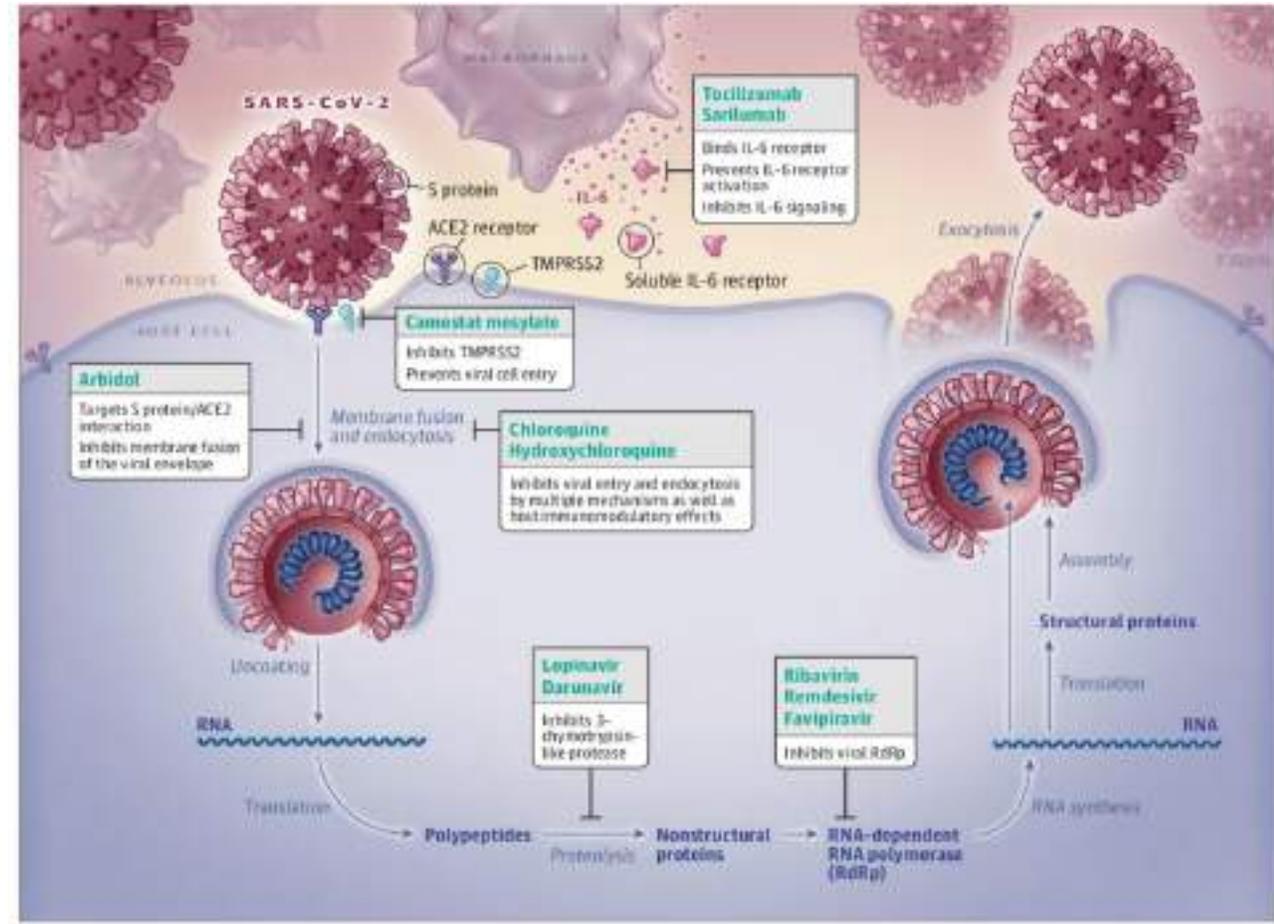


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review

JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

- Os autores fazem uma revisão da literatura existente sobre o tratamento da COVID-19. Incluíram RCTs, estudos de caso, séries de casos e artigos de revisão existentes num total de 1315 artigos, cujos *abstracts* foram revistos para inclusão na revisão
- Alvos farmacológicos promissores incluem proteínas não estruturais (protease 3-CLP – *chymotrypsin-like protease*, protease PLP – *papain like protease*, ARN polimerase ARN dependente), homólogas às de outros coronavírus
- Outros alvos adicionais incluem aqueles envolvidos na regulação da resposta imune e proteínas envolvidas nos passos iniciais de entrada/fusão do vírus



Schematic represents virus-induced host immune system response and viral processing within target cells. Proposed targets of select repurposed and investigational products are noted. ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; S protein, spike protein; and TMPRSS2, type 2 transmembrane serine protease.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Cloroquina e Hidroxicloroquina

- Impedem a entrada celular do vírus ao inibir a glicosilação terminal dos recetores do hospedeiro (ECA2). Atuam na fase de pós-entrada do vírus ao impedir a acidificação endossômica. Efeitos imunomoduladores ao atenuar a produção de citocinas e inibir processos de autofagia e atividade lisossômica das células hospedeiras
- Hidroxicloroquina atividade > cloroquina contra SARS-CoV-2 (i.e. hidroxicloroquina: $EC_{50} = 6.14 \mu\text{M}$ e cloroquina: $EC_{50} = 23.90 \mu\text{M}$)
- Há um *brief report* da China mencionando o sucesso da cloroquina no tratamento de 100 casos de COVID-19: melhoria de achados radiológicos, aumento da erradicação viral e menor progressão da doença. No entanto, ainda não foram publicados os resultados desse estudo nem é conhecido qual o desenho deste



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Cloroquina e Hidroxicloroquina

- Estudo francês não aleatorizado (Gautret *et al*): 36 participantes (20 tratados com hidroxicloroquina e 16 no grupo controle)
 - A erradicação de SARS-CoV-2 nas amostras de nasofaringe foi superior nos doentes tratados com hidroxicloroquina (14/20, 70%) do que no grupo controle (2/16, 12.5%; $p= 0.001$)
 - No grupo tratado com hidroxicloroquina, 6 doentes receberam tratamento combinado com azitromicina para “prevenção de sobreinfecção bacteriana”: neste subgrupo a erradicação de SARS-CoV-2 foi numericamente superior (6/6, 100%) vs. doentes que receberam hidroxicloroquina isoladamente (8/14, 57%)
 - Apontam, entre outras, várias limitações no estudo: pequena dimensão amostral, ausência de aleatorização inicial, diferentes cargas víricas de SARS-CoV-2 (i.e. subgrupo de tratamento com hidroxicloroquina em monoterapia com cargas víricas significativamente mais elevadas vs. subgrupo de doentes tratados com hidroxicloroquina + azitromicina)



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Cloroquina e Hidroxicloroquina

- Mencionam ainda outro estudo prospectivo envolvendo 30 doentes na China
 - Os doentes foram randomizados 1:1 para tratamento com HCQ 400 mg/d durante 5 dias + tratamento *standard* (tratamento de suporte, IFN e outros antivíricos) ou tratamento *standard* isolado
 - Sem diferenças no que diz respeito à erradicação viral: ao D7 a erradicação viral foi semelhante nos dois grupos (86.7% no grupo HCQ vs 93.3% no controlo, $P > .05$)
- Vários RCTs sobre o papel da HCQ no tratamento da COVID-19 em curso. Também em curso: estudos sobre profilaxia pré-exposição e pós-exposição de alto risco com HCQ em profissionais de saúde ([NCT04303507](#) & [NCTT04308668](#))



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Cloroquina e Hidroxicloroquina

- Mencionam ainda outro estudo prospectivo envolvendo 30 doentes na China
 - Os doentes foram randomizados 1:1 para tratamento com HCQ, 400 mg/d durante 5 dias + tratamento *standard* (tratamento de suporte, IFN e outros antivíricos) ou tratamento *standard* isolado
 - Sem diferenças no que diz respeito à erradicação viral: ao D7, a erradicação viral foi semelhante (86.7% no grupo HCQ vs 93.3% no controlo, $P > .05$)
- Vários RCTs sobre o papel da HCQ no tratamento da COVID-19 em curso. Também em curso: estudos sobre profilaxia pré-exposição e pós-exposição de alto risco com HCQ em profissionais de saúde ([NCT04303507](#) & [NCTT04308668](#))



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Cloroquina e Hidroxicloroquina

• Posologia

- Dados escassos sobre a dose ótima de cloroquina de forma a garantir a sua eficácia e segurança. A dose tem consistido em 500 mg (per os) 1 ou 2 x por dia durante 5-10 dias
- Hidroxicloroquina: com base em estudos farmacocinéticos (PBPK), Yao *et al* recomendam tratamento com dose de carga de 400 mg *bid* em D1 > 200 mg *bid* D2-D5

• Efeitos adversos

- Relativamente bem toleradas
- Efeitos raros mas graves (<10%): prolongamento de intervalo QTc, hipoglicemia, efeitos neuropsiquiátricos e retinopatia
- Recomendam ECG antes e após início do tratamento, especialmente em doentes críticos e naqueles sob outros fármacos com potencial de prolongamento QTc (ex.: azitromicina, fluoroquinolonas)
- Não foram reportados até hoje efeitos adversos significativos na posologia recomendada para a COVID-19
- Considerado seguro na gravidez



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review* *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.6019

Table 1. Summary of Pharmacology for Select Proposed COVID-19 Treatments

Agent	Target	Adult dose/administration	Contraindications	Toxicities	Major drug-drug interactions	Special populations
Repurposed agents						
Chloroquine phosphate (Aralen/generic) ⁹⁻¹⁴	Blockade of viral entry by inhibiting glycosylation of host receptors, proteolytic processing, and endosomal acidification. Additional immunomodulatory effects through inhibition of cytokine production, autophagy, and lysosomal activity in host cells	500 mg by mouth every 12-24 h × 5-10 d. Available as: 250-mg tablets (salt); 500-mg tablets (salt); 500-mg tablets of chloroquine phosphate (salt) = 300-mg chloroquine base. Dose adjustments: Kidney: creatinine clearance < 10 mL/min administer 50% of dose. Hepatic: No dose adjustments in hepatic impairment recommended; use with caution. Administration: Preferable to avoid crushing. If needed, may be crushed and mixed with jam, pasteurized yogurt or similar foods	Hypersensitivity to chloroquine, 4-aminoquinoline compounds, or any component of formulation. Presence of retinal or visual field changes of any etiology (unless benefit outweighs risk)	Common: Abdominal cramps, anorexia, diarrhea, nausea, vomiting. Major: Cardiovascular effects (including QTc prolongation), hematologic effects (including hemolysis with G6PD deficiency, use if benefit outweighs risks), hypoglycemia, retinal toxicity, neuropsychiatric and central nervous system effects, idiosyncratic adverse drug reactions	CYP2D6 and CYP3A4 substrate	May be used in pregnancy if benefit outweighs risks
Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil/generic) ^{9-11,15-20}	Hydroxychloroquine shares the same mechanism of action as chloroquine	400 mg by mouth every 12 h × 1 d, then 200 mg by mouth every 12 h × 4 d; alternative dosing: 400 mg by mouth daily × 5 d or 200 mg by mouth 3 times/d for 10 d. Available as: 200-mg tablets of hydroxychloroquine sulfate (salt) = 155 mg hydroxychloroquine base. Dose adjustments: No kidney or hepatic dose adjustments recommended; use with caution. Administration: Manufacturer does not recommend crushing tablets; however, some sources suggest that tablets can be crushed and dispersed with water OR compounded into an oral solution	Known hypersensitivity to hydroxychloroquine, 4-aminoquinoline derivative, or any component of the formulation	Adverse drug reactions similar to chloroquine but less common	CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, and CYP2C8 substrate	May be used in pregnancy if benefit outweighs risks



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Lopinavir/ritonavir

- Atividade *in vitro* contra outros coronavirus ao inibir a protease 3-CLP. Sem dados relativos à sua atividade *in vitro* contra SARS-CoV-2
- Estudos clínicos no SARS: redução na mortalidade e nas taxas de entubação (estudos retrospectivos, observacionais, que não permitem tirar conclusões definitivas!). Sem diferença no *outcome* clínico se iniciado tardiamente no curso da doença (> 7-10 dias, ou seja, após fase de replicação viral ativa)
- **RCT de Cao *et al* sobre uso de LPV/r na COVID-19:**
 - 199 doentes (LPV/r vs tratamento *standard*)
 - Mediana de tempo desde início de sintomas até aleatorização do tratamento: 13 dias (IQR: 11-16)
 - Sem diferenças entre os 2 grupos no *outcome* primário (melhoria de 2 pontos numa escala de 7 categorias que avalia o estado clínico do doente OU alta clínica): 16 dias [IQR, 13-17] vs 16 dias [IQR, 15-17]; *hazard ratio* [HR], 1.31 [95% CI, 0.95-1.85]; *P* = .09
 - Sem diferenças na erradicação viral ou na letalidade aos 28 dias (19.2% vs 25.0%)
 - Apesar do início de tratamento numa fase tardia da evolução da doença poder parcialmente explicar a baixa eficácia de LPV/r na COVID-19, uma análise de subgrupo não encontrou diferenças no tempo até melhoria clínica em doentes que receberam tratamento nos primeiros 12 dias de doença (HR, 1.25 [95% CI, 0.77-2.05])



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Lopinavir/ritonavir

- **Posologia**

- A dose mais utilizada e estudada na COVID-19: 400/100 mg *bid* até 14 dias

- **Efeitos adversos**

- Gastrintestinais como náuseas e diarreia (em até 28%) e hepatotoxicidade (2-10%)
- Em doentes COVID-19 estes efeitos podem ser agravados pela combinação com outros fármacos ou pela própria infecção (20-30% dos doentes com elevação de transaminases à apresentação)
- Num RCT: 50% dos doentes sob LPV/r apresentaram pelo menos um efeito adverso e em 14% este fármaco foi descontinuado devido a efeitos adversos gastrintestinais



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Table 1. Summary of Pharmacology for Select Proposed COVID-19 Treatments

Agent	Target	Adult dose/administration	Contraindications	Toxicities	Major drug-drug interactions	Special populations
Lopinavir/ritonavir (Kaletra) ²¹⁻²⁶	3CL protease	400 mg/100 mg by mouth every 12 h for up to 14 d. Available as: lopinavir/ritonavir, 200-mg/50-mg tablets; lopinavir/ritonavir, 100-/50-mg tablets; lopinavir/ritonavir 400-mg/100-mg per 5-mL oral solution (can be given via feeding tubes compatible with ethanol and propylene glycol, contains 42% alcohol). Dose adjustments: No kidney or hepatic dose adjustments recommended; use with caution in hepatic impairment. Administration: Food restrictions: Tablets, take without regard to meals; oral solution, take with food. Do not crush tablets; oral solution not recommended with polyurethane feeding tubes.	Hypersensitivity to lopinavir/ritonavir or any of its ingredients, including ritonavir. Co-administration with drugs highly dependent on CYP4503A. Co-administration with potent CYP450 3A inducers	Common: gastrointestinal intolerance, nausea, vomiting, diarrhea. Major: Pancreatitis, hepatotoxicity, cardiac conduction abnormalities	CYP3A4 inhibitor and substrate; CYP2D6 substrate; CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 inducer. P-gp substrate; UGT1A1 inducer	May be used in pregnancy; avoid oral solution if possible due to ethanol content

Modelos *in vitro* demonstram atividade do Darunavir contra SARS-CoV-2. Não existem dados sobre a sua utilização em humanos com COVID-19 > RCT em curso na China



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Ribavirina

- Análogo da guanina > inibe a RdRp
- Atividade *in vitro* limitada contra SARS-CoV com necessidade de altas concentrações de forma a inibir a replicação viral > necessidade de doses altas (1.2 g – 2.4 g, per os, 8/8h) e de tratamentos com combinação de outros fármacos (ex.: IFN)
- Formulações EV ou orais. Ribavirina inalada sem efeito benéfico
- Revisão sistemática sobre a experiência clínica do tratamento de SARS com ribavirina:
 - Resultados inconclusivos em 26/30 estudos revistos
 - 4 estudos a demonstrar risco > benefício: toxicidade hematológica e hepática importantes
- Tratamento com ribavirina combinada com IFN no tratamento da MERS: sem efeitos clínicos discerníveis e sem benefício na erradicação viral
- Dados escassos sobre se há ou não benefício clínico no tratamento da COVID-19
- Toxicidade hematológica dependente da dose (SARS > 60% dos doentes com anemia hemolítica e 75% com elevação AST/ALT; MERS 40% com anemia com necessidade de transfusão)
- Contra-indicada na gravidez
- **Papel limitado no tratamento da COVID-19 tendo em conta a sua toxicidade e baixa eficácia no tratamento de outros hCoVs**



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Outros agentes

Arbidol (Umifenovir)

- Mecanismo de ação único com alvo na interação proteína S/ECA2 e na inibição da fusão
- Aprovado na Rússia e China para o tratamento e profilaxia do vírus influenza
- Interesse crescente na COVID-19 com dados *in vitro* a sugerir atividade contra SARS-CoV
- Dose 200 mg oral 8/8h preconizada para o influenza está a ser estudada no tratamento da COVID-19 (NCT04260594)
- Estudo não randomizado na China com 67 doentes COVID-19: tratamento com Arbidol durante uma mediana de 9 dias associado a menor letalidade (0% [0/36] vs 16% [5/31]) e maiores taxas de alta
- RCTs em curso na China

Table 1. Summary of Pharmacology for Select Proposed COVID-19 Treatments

Agent	Target	Adult dose/administration	Contraindications	Toxicities	Major drug-drug interactions	Special populations
Umifenovir (Arbidol) ²⁷⁻²⁹	S protein/ACE2, membrane fusion inhibitor	200 mg every 8 h by mouth 7-14 d. Available as (not in the US): 50-mg and 100-mg tablets, capsules and granules. Dose adjustments: Kidney: no dose adjustment necessary. Hepatic: No specific recommendations available, caution in those with hepatic impairment. Administration: Bioavailability 40%	Known hypersensitivity to umifenovir	Allergic reaction, gastrointestinal upset, elevated transaminases	Metabolized by CYP3A4, monitor with strong inducers/inhibitors	Contraindicated in children <2 y of age (increased sensitivity)



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Outros agentes

Interferão α e $-\beta$

- Dados *in vitro*, em modelos animais e em estudos clínicos são discordantes no que diz respeito ao tratamento de hCoVs > não recomendam o seu uso no tratamento de infeções por SARS-CoV-2
- Tratamento numa fase tardia da doença limita a eficácia deste agente
- Linhas de orientação Chinesas listam o interferão como uma alternativa nas terapêuticas de combinação

Nitazoxanida

- Atua na fase de maturação de proteínas víricas e na exocitose. Potencia a produção de IFN tipo 1 por fibroblastos
- Atividade *in vitro* contra MERS e SARS-CoV-2. Atividade antivírica, imunomoduladora, com bom perfil de segurança

Mesilato de camostato

- Agente aprovado no Japão para o tratamento da pancreatite
- Previne a entrada de hCoVs *in vitro* ao inibir a protease da serina, TMPRSS2 > alvo farmacológico adicional para investigações futuras



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Remdesivir

- Pró-fármaco que é metabolizado num análogo trifosfatado da adenosina. Atividade contra vírus de ARN, como os *Flaviviridae* e *Coronaviridae* > inibe RdRp
- Alta seletividade contra polimerases víricas (i.e. baixa toxicidade para o ser humano)
- Atividade *in vitro* potente contra SARS-CoV-2: EC₅₀ e EC₉₀ de 0.77 µM e 1.76 µM, respetivamente
- Semi-vida intracelular > 35 horas em modelos farmacocinéticos com doses entre 3 – 225 mg
- Dose em investigação para a COVID-19: dose de carga de 200 mg > 100 mg/dia
- Sem necessidade de ajuste de dose renal ou hepática, embora não esteja recomendado o seu uso em doentes com TFG < 30 mL/min (ciclodextrina!)
- Ensaio clínico em curso para doentes com COVID-19 moderada a severa: [NCT04292899](#), [NCT04292730](#), [NCT04257656](#), [NCT04252664](#), [NCT04280705](#), [NCT04280705](#))
- Uso *off-label* fora do âmbito de ensaios clínicos > pedido no site do fabricante (*Gilead*): apenas para crianças <18 anos e grávidas



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*

Favipiravir

- Inibe a ARN polimerase
- Maioria dos dados deste fármaco provêm da sua atividade contra o vírus influenza e Ébola. Apresenta grande espectro de atividade contra outros vírus de ARN. *In vitro* contra SARS-CoV-2: EC₅₀ de 61.88 µM/L
- Propõem doses mais elevadas para SARS-CoV-2: dose de carga de 2400-3000 mg *bid* em D1 > dose de manutenção 1200 -1800 mg *bid*
- Uso clínico limitado na COVID-19: num RCT multicêntrico comparou-se favipiravir (n=120) com arbidol (n=120) no tratamento da COVID-19 moderada a grave
 - Benefício na recuperação clínica em D7 de doença naqueles com COVID-19 moderada tratados com favipiravir (71.4% favipiravir e 55.9% Arbidol, *P* = .019). Sem diferenças nos doentes com COVID-19 grave

Table 1. Summary of Pharmacology for Select Proposed COVID-19 Treatments (continued)

Agent	Target	Adult dose/administration	Contraindications	Toxicities	Major drug-drug interactions	Special populations
Favipiravir ^{33,34}	RNA polymerase inhibitor	Doses vary based on indication, limited data available. Available as (not in the US): 200-mg tablet. Dose adjustments: Kidney: no dose adjustment recommended, limited data available. Hepatic: Dose adjustment considered in Child-Pugh C, increased exposures observed in Child-Pugh class A to C. Administration: Tablet can be crushed or mixed with liquid, bioavailability >95%	Exclusion criteria based on specific protocols	Hyperuricemia, diarrhea, elevated transaminases, reduction in neutrophil count	CYP2C8 and aldehyde oxidase inhibitor, metabolized by aldehyde oxidase and xanthine oxidase	Contraindicated during pregnancy, metabolite found in breast milk



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Tratamento adjuvante

Corticoterapia

- Estudos observacionais em doentes com SARS e MERS: sem benefício na sobrevida. Atraso na erradicação viral, complicações – hiperglicemia, necrose avascular, psicose
- No influenza (10 estudos observacionais com 6548 doentes): aumento do risco de letalidade ([RR], 1.75 [95% CI, 1.3-2.4]; $P < .001$) e de infecções secundárias (RR, 1.98 [95% CI, 1.0-3.8]; $P = .04$)
- Estudo retrospectivo de 201 doentes com COVID-19 na China: naqueles que desenvolveram ARDS, o tratamento com metilprednisolona foi associado a uma diminuição do risco de morte (23/50 [46%] com corticosteroides vs 21/34 [62%] sem; HR, 0.38 [95% CI, 0.20-0.72]) > autores admitem a possibilidade de existência de viés e fatores confundidores no estudo
- Os autores aconselham a corticoterapia apenas naqueles com agudização de DPOC ou com choque refratário



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Tratamento adjuvante

Tocilizumab

- Anticorpo monoclonal humanizado que inibe os recetores membranares e solúveis da interleucina (IL) -6. Aprovado para o tratamento de várias doenças auto-imunes, como a AR e Arterite de Células Gigantes, e na síndrome de libertação de citocinas associada à terapêutica quimérica (CAR T)
- Série de casos de 21 doentes com COVID-19 grave tratados com tocilizumab na China: melhoria clínica, analítica e imagiológica após 1 única dose, incluindo rápida resolução de febre e descida do valor da proteína C reativa, diminuição das necessidades de oxigenoterapia suplementar e resolução imagiológica de opacidades pulmonares em tomografia computadorizada. Falta de grupo de comparação!!
- Vários RCTs em doentes com COVID-19 grave em curso na China: [NCT04310228](#), [ChiCTR200002976](#)
- Sarilumab, outro inibidor dos recetores da IL-6: a ser estudado em ensaio multicêntrico de fase 2/3 para doentes com COVID-19 grave: [NCT04315298](#)



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Tratamento adjuvante

Tocilizumab

Adjunctive therapies						
Tocilizumab (Actemra) ^{35,36}	IL-6 inhibition- reduction in cytokine storm	400 mg IV or 8 mg/kg × 1-2 doses. Second dose 8-12 h after first dose if inadequate response. Available as: IV infusion injection: 80 mg/4 mL (20 mg/mL); 200 mg/10 mL (20 mg/mL); 400 mg/20 mL (20 mg/mL) in single-dose vials for further dilution prior to IV infusion. Dose adjustments: Kidney: No dose adjustments recommended in mild or moderate kidney impairment. Not studied in patients with severe impairment. Hepatic: No dose adjustments recommended (not studied); initiate based on benefit. Administration: Infuse over 60 min, should not be infused concomitantly in the same IV line with other drugs	Known hypersensitivity to tocilizumab or any components of the formulation. Caution in patients with neutropenia (<500 cells/ μ L) or thrombocytopenia (<50 000/ μ L)	Common: Increase in upper respiratory tract infections (including tuberculosis), nasopharyngitis, headache, hypertension, increased AST, infusion related reactions. Major: Hematologic effects, infections, hepatotoxicity, gastrointestinal perforations, hypersensitivity reactions	In vitro data suggested that IL-6 reduces mRNA expression for several CYP450 isoenzymes, including CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4. May decrease levels of substrates	Safety in pregnancy unknown; may cause harm to the fetus



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *A Review*
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Tratamento adjuvante

Imunoglobulina e plasma convalescente

- Plasma convalescente foi usado como terapêutica de resgate em doentes com SARS e MERS e já estão descritas pequenas séries de casos de doentes com COVID-19 tratados com plasma convalescente
- Estudo observacional prospetivo envolvendo 93 doentes críticos com influenza A H1N1 em que 20 receberam tratamento com plasma convalescente demonstrou uma diminuição de mortalidade naqueles que receberam plasma convalescente (20% vs 54.8%; $P = .01$)
- Em teoria o benefício de uso de plasma convalescente está restrito aos primeiros 7-10 dias de infecção, ainda antes do desenvolvimento de uma resposta humoral protetora



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID- 19) *A Review*

JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

**Os autores apresentam ainda uma
tabela com alguns *sites* úteis para
consulta**

International and Select National or Institutional Clinical Management Guidance

World Health Organization Clinical Management Guidance (interim guidance, updated March 13, 2020)
[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

US Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 clinical care (interim guidance, updated March 7, 2020)
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

Chinese National Health Commission novel coronavirus pneumonia diagnosis and treatment plan (provisional 7th edition, updated March 3, 2020)
Chinese original: <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d4759871a0d4cbf874a9.pdf>

English translation: <https://www.chinalawtranslate.com/wp-content/uploads/2020/03/Who-translation.pdf>

Italian Society of Infectious and Tropical Diseases handbook for care of people with COVID-19 (edition 2.0, updated March 13, 2020)
Italian original: <http://www.simit.org/IT/simit/sezioni-regionali.shtml/sezione/112-lombardia/comunicazioni/1>
English translation: https://drive.google.com/file/d/1eXE6espkYp6_k2XCyTf_6kgT6tFbnQjg/view

University of Washington
<https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx>

JAMA Network COVID-19 site
<https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert>

Clinical Trials Registries/Resources

Clinical trials (US)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/search>

Clinical trials (China)
<http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx>

National Institutes of Health COVID-19 page
<https://www.nih.gov/health-information/coronavirus>

Drug-Drug Interaction Websites

University of Liverpool
<https://www.covid19-druginteractions.org/>

Micromedex (version 2.0)
<https://www.micromedexsolutions.com/>

Clinical Pharmacology
<https://www.clinicalpharmacology.com>

Facts and Comparisons 4.0/Lexi-Comp
<https://fco.factsandcomparisons.com>

<https://online.lexi.com>

Epocrates
<https://epocrates.com>

Medscape drug reference
<https://reference.medscape.com>

Guidance for Special Populations

Solid organ transplantation
<https://www.myast.org/covid-19-information#>

Surviving Sepsis Campaign: guideline on the management of critically ill adults with COVID-19
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763879>

Care of patients with cancer during COVID-19 pandemic
https://jncn.org/fileasset/jncn1804-Ueda_2018_preprint.pdf

Pregnancy
<https://www.acog.org/topics/covid-19>

Persons with HIV
<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/0>



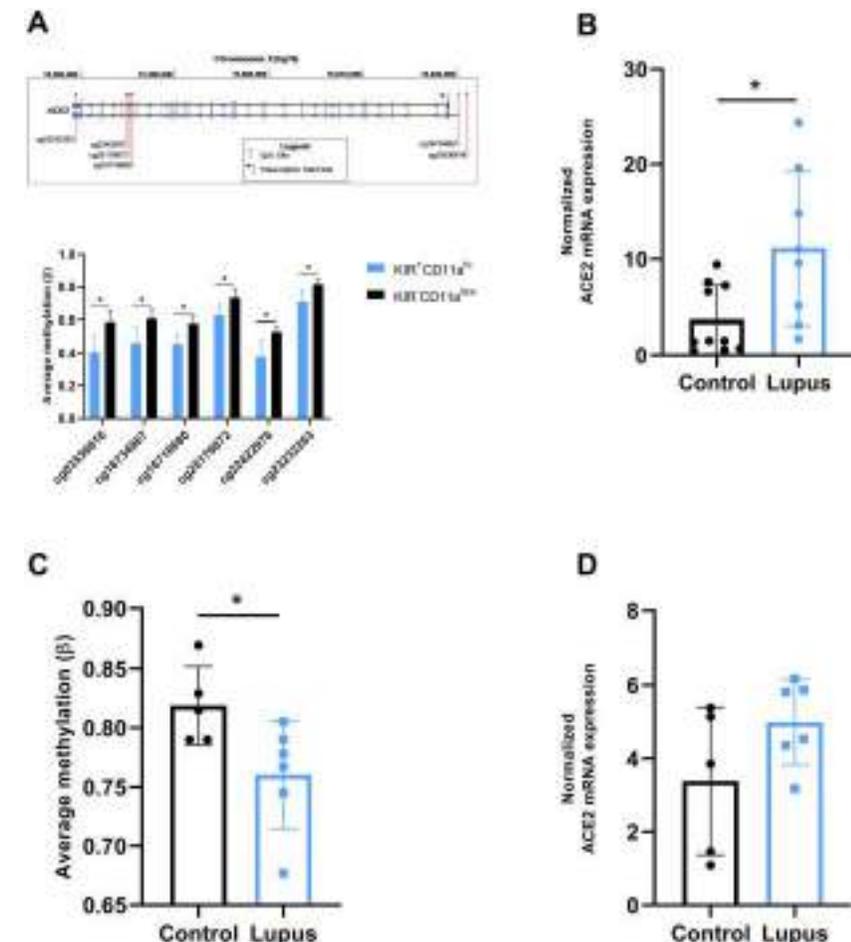
Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Epigenetic dysregulation of *ACE2* and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients

Clinical Immunology. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108410>

- patients with systemic lupus erythematosus (SLE) might be especially prone to severe COVID-19 **independent of their immunosuppressed state from lupus treatment**
- reduced DNA methylation levels in multiple cell types:
 - a robust demethylation signature in interferon-regulated genes
 - hypomethylation and overexpression of *ACE2* in SLE

NOTA: Expressão de ACE-2 avaliada em células T CD4+. “a major limitation to these arguments is the absence of data from alveolar epithelial cells in lupus patients”



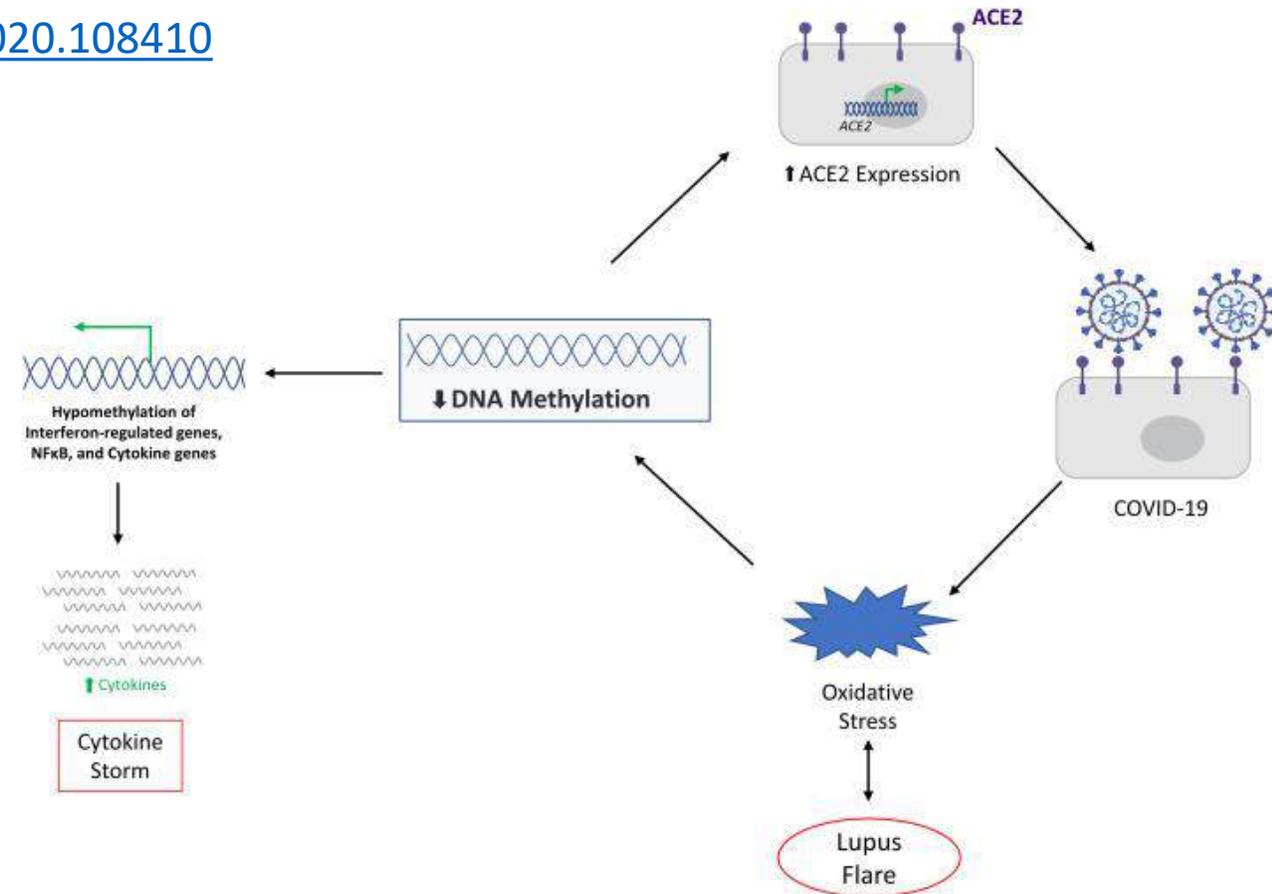


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Epigenetic dysregulation of *ACE2* and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients

Clinical Immunology. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108410>

- viral infections -> Oxidative stress -> exacerbates the DNA methylation defect in lupus:
 - further *ACE2* hypomethylation -> **enhanced viremia**
 - demethylation of interferon-regulated genes, NFκB, and key cytokine genes -> exacerbate the immune response to SARS-CoV-2 and **increase the likelihood of cytokine storm**
- maintaining disease remission - critical to prevent a vicious cycle of demethylation and increased oxidative stress, which will exacerbate susceptibility to SARS-CoV-2 infection
- Epigenetic control of the *ACE2* gene might be a target for prevention and therapy in COVID-19.





Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Conjunctiva is not a preferred gateway of entry for SARS-CoV-2 to infect respiratory tract

J Med Virol. 2020 Apr 10. doi: 10.1002/jmv.25859. [Epub ahead of print]

- Evidência clínica e laboratorial recente sugerem que a conjuntiva raramente é afetada na COVID-19 e que não constitui uma via preferencial de entrada do SARS-CoV-2 no trato respiratório superior. Até ao momento, descrição de apenas 5 casos de conjuntivite vírica na literatura (com PCR positiva nas lágrimas/secreções conjuntivais em 3 desses casos)
- O RNA do SARS-CoV-2 pode estar presente nas lágrimas/secreções conjuntivais apenas na fase mais precoce da infecção. A sensibilidade do teste RT-PCR atual é relativamente baixa, ~50-60%.
- Possíveis explicações para a raridade da conjuntivite por SARS-CoV-2
 - Expressão muito menor de R.ACE2 nas células do epitélio conjuntival (Vs tecido pulmonar e renal)
 - Menor ligação da proteína *Spike* do vírus aos R.ACE2 das células do epitélio conjuntival (Vs tecido pulmonar)
 - Efeito antimicrobiano local da lactoferrina e IgA secretora presentes nas lágrimas, que poderá eliminar os vírus que atingem a cavidade nasal via canal nasolacrimal



Da emergência de um novo vírus humano
à disseminação global de uma nova doença
— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock

European Journal of Heart Failure. doi: 10.1002/ejhf.1828

Primeiro caso clínico que demonstra por biópsia a localização miocárdica de coronavirus num doente com COVID-19 que se apresentou com choque cardiogénico

- Homem de 69 anos recorreu ao SU na região da Lombardia, Itália, por dispneia em agravamento progressivo, tosse persistente e astenia com 4 dias de evolução >>> PCR positiva para SARS-CoV-2
- Acidemia metabólica grave, hiperlactacidemia, hipoxemia e Tnlhs 4.332 ng/mL
- Primeiro ecoTT: dilatação e hipocinésia grave e difusa do VE (FE 34%) >>> 4h depois, FE 25%; sem alterações na angiografia coronária >> colocado balão intra-aórtico (BIA) >> ECMO VA >> EOT >> ECMO VAV por hipoxemia
- Após recuperação progressiva da função VE, retirado ECMO e BIA. O doente acabou por falecer por choque séptico com bacteremia com pp respiratório, alguns dias depois
- **Biópsia endomiocárdica:** inflamação intersticial e endocárdica de baixo grau; macrófagos CD68+ vacuolizados e grandes; partículas víricas compatíveis com coronavírus observadas nas céls intersticiais do miocárdio; ausência de partículas virais nos miócitos e endotélio
- Apresentação clínica sugestiva de miocardite aguda grave e necrotizante, no entanto biópsia demonstrou inflamação de baixo grau e ausência de necrose de miócitos; os autores afirmam que a observação de localização miocárdica do vírus implica ou uma fase virémica ou migração de macrófagos alveolares infectados para tecidos extra-pulmonares

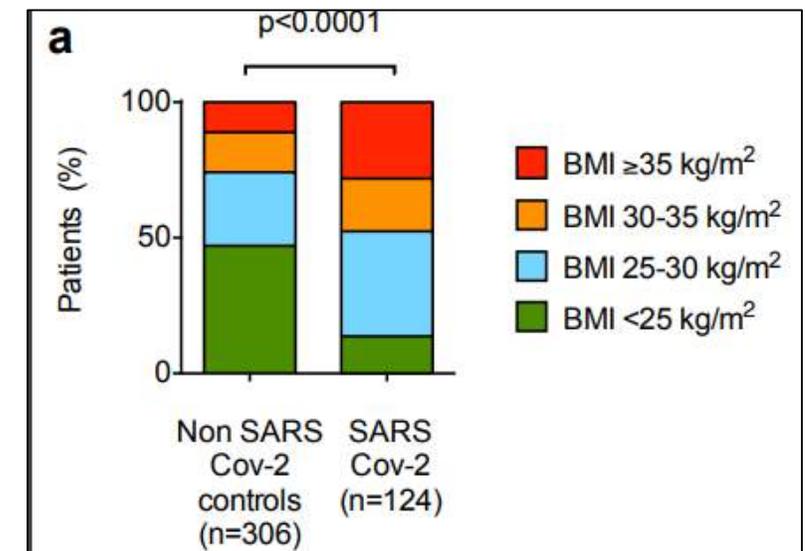


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation.

Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 9. doi: 10.1002/oby.22831

- Foram reportados anteriormente fatores de risco para a doença grave por COVID-19: hipertensão, doença cardiovascular, diabetes, doença respiratória crônica, cancro
- Este artigo é um estudo retrospectivo de 124 casos consecutivos de COVID-19 admitidos nos cuidados intensivos de um hospital terciário em Lille, França (de 27 fev. até 5 abr.).
- Compara a **prevalência de obesidade nos cuidados intensivos**, entre infetados e não infetados com COVID-19:
47,5% nos doentes com COVID-19 vs. 25.8% nos doentes sem COVID-19 (internados nos UCI em 2019; similar à prevalência de obesidade na população geral naquela região de França)





Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation.

Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 9. doi: 10.1002/oby.22831

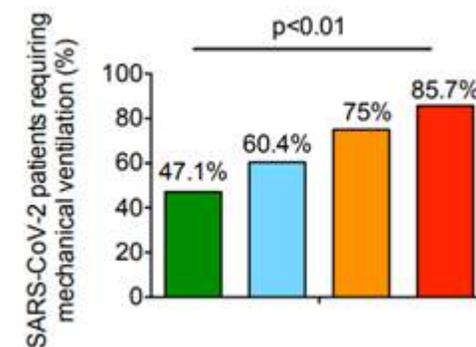
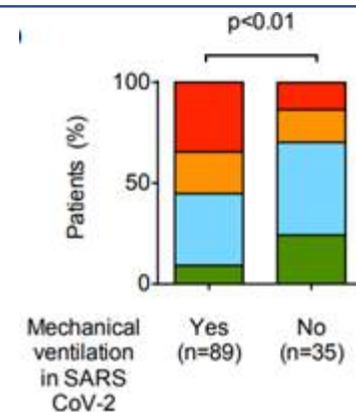
A necessidade de ventilação invasiva estava associada à obesidade, independentemente da idade, sexo, diabetes e hipertensão.

Contudo a amostra era pequena (n=124) e tinha poucos participantes jovens (mediana da idade 30, IQR: 50 a 70 anos)

	Multivariate	
	Odds Ratio (95% CI)	p value
Age (years)	1.00 (0.97-1.04)	0.87
Male	2.83 (1.02-7.85)	0.046
Diabetes vs. no	1.60 (0.44-5.83)	0.48
Hypertension vs. no	2.29 (0.89-5.84)	0.08
Dyslipidemia vs. no	0.68 (0.24-1.97)	0.48
Body mass index categories		0.049
25-30 kg/m ² vs. <25 kg/m ²	1.69 (0.52-5.48)	0.22
30-35 kg/m ² vs. <25 kg/m ²	3.45 (0.83-14.31)	0.48
≥35 kg/m ² vs. <25 kg/m ²	7.36 (1.63-33.14)	0.021

→As pessoas obesas devem ser consideradas um grupo de risco

Quanto maior a categoria de IMC, maior é o risco de necessitar de ventilação mecânica, sendo máximo na categoria de IMC>35kg/m²





Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission

Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: ciaa415. DOI: 10.1093/cid/ciaa415.

Estudo retrospectivo de casos positivos para COVID-19

- Indivíduos sintomáticos admitidos no serviço de urgência de um hospital universitário de Nova Iorque com queixas respiratórias;
- 3615 doentes com teste positivo para COVID-19 entre 4 de março e 4 de abril de 2020;
- Cuidados intensivos definidos com base na admissão nos serviços de cuidados intensivos ou da utilização de ventilação invasiva, de acordo com a informação nos processos clínicos;
- Análise do índice de massa corporal (IMC), estratificada por idade (<60 anos vs. ≥60 anos).

Descrição da amostra

- Dos 3615 casos positivos, 775 (21%) apresentaram obesidade grau I (IMC 30-34 kg/m²) e 595 (16%) obesidade grau II ou superior (IMC ≥35 kg/m²).
- 1853 (51%) doentes tiveram alta do serviço de urgência, 1331 (37%) foram admitidos nos cuidados agudos (*acute care*) e 431 (12%) foram admitidos diretamente ou transferidos para a unidade de cuidados intensivos (UCI) durante a admissão.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission

Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: ciaa415. DOI: 10.1093/cid/ciaa415.

Resultados

- Diferenças estatisticamente significativas entre IMC e admissão hospitalar e necessidade de cuidados em UCI apenas em doentes com menos de 60 anos;
- Na faixa etária abaixo de 60 anos, os doentes com um IMC entre 30-34 kg/m² apresentaram 2 vezes maior probabilidade (IC 95% 1,6-2,6) de ser admitidos nos cuidados agudos e 1,8 vezes (IC 95% 1,2-2,7) maior probabilidade de ser admitidos em UCI, em comparação com indivíduos com IMC <30 kg/m².
- Na mesma faixa etária e nos indivíduos com IMC ≥35 kg/m², a probabilidade foi 2,2 (IC 95% 1,7-2,9) e 3,6 vezes superior (IC 95% 2,5-5,3) para a admissão nos cuidados agudos e UCI, respectivamente.

Conclusões

- Embora a faixa etária abaixo de 60 anos seja habitualmente considerada como um grupo de baixo risco para a severidade da COVID-19, a obesidade neste indivíduos parece ser um factor de risco para a admissão hospitalar e necessidade de cuidados intensivos.
- Este factor de risco poderá contribuir para as diferenças de mortalidade por COVID-19 entre regiões e países.



**Da emergência de um novo vírus humano
à disseminação global de uma nova doença**
— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress.

Diabetes Res Clin Pract. 2020 Apr 9:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142

- Pouca informação acerca do metabolismo da glicose e desenvolvimento de complicações agudas de DM na COVID-19, da resposta inflamatória e imune em diabéticos com COVID-19 bem como se a disglucemia pode alterar a virulência do SARS-CoV-2
- Doentes diabéticos sem aumento de suscetibilidade à infeção (prevalência de DM em infetados = pop geral, até ligeiramente menor) mas maior probabilidade de mau prognóstico
- A inflamação crónica, aumento da actividade da coagulação, disfunção da resposta imunitária e potencialmente lesão pancreática directa pelo SARS-CoV-2 podem estar entre os mecanismos subjacentes a aumento da morbimortalidade da COVID-19 em diabéticos
- Papel potencialmente protetor dos fármacos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP4) – os recetores DPP4 são os recetores primários do MERS-CoV, há que explorar se também servem de recetor aos SARS-CoV-2
- A hidroxicloroquina melhora controlo glicémico em diabéticos (pelo efeito anti-inflamatório, aumento da resposta do péptido C, diminuição da degradação de insulina intracelular e aumento da acumulação de insulina) – ajustar dose de antidiabéticos/insulina pelo risco de hipoglicemia
- Cuidado com corticoterapia, quer pelo efeito negativo na resposta imunitária quer pela hiperglicemia
- Não há uma abordagem bem estabelecida para controlo da disglucemia nos doentes com COVID-19, pelo que se recomenda vigilância apertada da glicemia e de interações medicamentosas



Da emergência de um novo vírus humano
à disseminação global de uma nova doença
— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress.

Diabetes Res Clin Pract. 2020 Apr 9:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142

- A DM caracteriza-se por um estado inflamatório crônico, em que a resposta imunitária tem alguns defeitos, o que predispõe à infecção
 - Hiperglicemia e resistência à insulina promovem síntese de citocinas pro-inflamatórias, stress oxidativo, estímulo da produção de moléculas de adesão que mediam inflamação tecidual
 - Há inibição da resposta proliferativa e funcional de células/mecanismos de defesa (linfócitos, complemento, reações de hipersensibilidade)
 - Papel da hiperglicemia no aumento da replicação viral (exposição do epitélio pulmonar a altas concentrações de glucose aumenta replicação e infecção por vírus influenza)
- Em modelos animais, há relação entre DM e alterações estruturais pulmonares, como aumento da permeabilidade vascular e colapso alveolar, redução significativa na capacidade vital forçada e FEV1
- Poderá haver dano pancreático na COVID-19: há expressão pancreática de recetores ACE2 e num estudo chinês houve um grupo de doentes que desenvolveu diabetes durante o internamento sem outro motivo aparente



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case control study

Clin Infect Dis. doi: 10.1093/cid/ciaa352

- Segundo os autores até ao momento nenhum estudo analisou os efeitos adversos da infeção por COVID-19 na gravidez, comparando os *outcomes* maternos e neonatais de mulheres grávidas com pneumonia por COVID-19 com aquelas que não têm pneumonia.
- Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos de mulheres grávidas admitidas no Centro Materno Infantil da Província de Hubei, entre 24 de janeiro e 29 de fevereiro de 2020. Os critérios de diagnóstico incluem 1) imagiologia torácica com sombras irregulares e opacidade em vidro fosco e 2) teste laboratorial positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR. Neste estudo foram incluídas mulheres com imagiologia compatível com COVID-19, mas teste laboratorial negativo para SARS-Cov-2.
- Casos confirmados: 16 mulheres grávidas com teste laboratorial positivo para SARS-CoV-2.
- Casos suspeitos: 18 mulheres grávidas com imagiologia torácica compatível com COVID-19, mas teste laboratorial negativo para SARS-Cov-2.
- Grupo controlo 2020: 121 mulheres grávidas sem pneumonia durante o internamento, com idade entre 25-35 anos (correspondente ao mesmo intervalo de idades dos casos) admitidas no mesmo período de tempo, selecionadas aleatoriamente por um investigador através dos processos clínicos.
- Grupo controlo 2019: 121 mulheres grávidas sem pneumonia admitidas no mesmo hospital entre 24 de janeiro e 11 de fevereiro de 2019 (este grupo foi incluído para considerar os possíveis efeitos adversos do isolamento e da epidemia na saúde mental das mulheres).



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case control study

Clin Infect Dis. doi: 10.1093/cid/ciaa352

Resultados

Casos

- Todos no 3º trimestre da gravidez; 2 casos confirmados com hipertensão crónica e síndrome do ovário poliquístico; 1 caso suspeito com hepatite B; idade gestacional na admissão entre 33⁺⁶ e 40⁺⁴
- Cerca de 70% dos casos apresentavam outras complicações maternas antes do diagnóstico de pneumonia, significativamente mais do que nos grupos controlo (31-33%)
- 30 mulheres tiveram parto por cesariana (em 14 das mulheres a indicação foi pneumonia por COVID-19 confirmada ou suspeita); 4 mulheres tiveram parto vaginal por não apresentarem sintomas respiratórios, uma das mulheres teve febre dois dias após o parto e a outra apresentou tomografia computadorizada (TC) com sombreamento irregular no pulmão direito no dia do parto.
- 11 das 16 mulheres do grupo de casos confirmados apresentavam complicações da gravidez: diabetes melitos (n=3), rutura prematura de membranas (n=1), hipertensão gestacional (n=3), hipotiroidismo (n=2), pré-eclampsia (n=1), taquicardia (n=1)
- Ocorreram 6 partos pré-termo (3 em cada um dos grupos de casos), por rutura prematura de membranas (n=2), hemorragia da placenta (n=1), hipertensão gestacional/pré-eclâmpsia (n=2) e placenta prévia (n=1).
- Comparando com os grupos controlo, os dois grupos de casos apresentavam valores ligeiramente menores de glóbulos brancos, neutrófilos, proteína C-reactiva e alanina aminotransferase (ALT) na admissão (tabela 1).

- Os valores de linfócitos, eosinófilos e aspartato aminotransferase (AST) eram comparáveis entre casos e controlos.
- Todas as doentes com pneumonia por COVID-19 fizeram tratamento com antibióticos. 4 doentes fizeram tratamento com antivirais durante o internamento.
- Nenhuma doente foi admitida em Unidades de Cuidados Intensivos devido a pneumonia por COVID-19 ou por complicações maternas graves.

Tabela 1. Comparação de análises clínicas ao sangue na admissão entre casos e controlos.

	Reference range	Confirmed cases	Suspected cases	P value ^a	Control 2020	P value ^a	Control 2019	P value ^a
		Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)		Mean (SD)	
WBC, ×10 ⁹ /L	3.5 - 9.5	8.6 ± 1.8	11.6 ± 4.5	0.026	10.3 ± 3.1	0.021	9.6 ± 2.4	0.179
Lymphocytes, ×10 ⁹ /L	1.1 - 3.2	1.5 ± 0.4	1.3 ± 0.5	0.512	1.5 ± 0.5	0.622	1.5 ± 0.4	0.404
Lymphopenia (<1 ×10 ⁹ /L), %		2 (12.5%)	5 (27.8%)	0.400	15 (12.6%)	1.000	14 (11.6%)	1.000
Neutrophils, ×10 ⁹ /L	1.8 - 6.3	6.6 ± 1.8	9.3 ± 5.0	0.096	8.4 ± 2.7	0.007	7.4 ± 2.2	0.161
CRP, mg/L	0 - 4.0	4.8 ± 4.8	11.1 ± 12.9	0.043	23.0 ± 41.5	0.194	8.5 ± 15.7	0.574
Elevated CRP (>4.0 mg/L), %		5 (31.3%)	11 (61.1%)	0.101	68 (58.1%)	0.060	57 (47.1%)	0.290
Eosinophils, ×10 ⁹ /L	0.02 - 0.52	0.04 ± 0.05	0.02 ± 0.03	0.100	0.08 ± 0.2	0.008	0.07 ± 0.05	0.002
ALT, U/L	0 - 40	11.6 ± 5.0	20.6 ± 40.4	0.679	11.2 ± 8.9	0.236	11.6 ± 13.9	0.181
AST, U/L	0 - 35	16.3 ± 5.2	27.8 ± 45.5	0.569	18.3 ± 6.2	0.129	17.2 ± 9.7	0.728

Abbreviations: WBC, white blood cells; CRP, C-reactive protein; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase

^aP value of Fisher's exact tests and Mann-Whitney U tests, the laboratory confirmed cases were reference group.

^bData were missing in 2 patients for WBC, 2 for lymphocytes, 3 for neutrophils, 4 for CRP, 4 for eosinophils, 2 for ALT and 2 for AST.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case control study

Clin Infect Dis. doi: 10.1093/cid/ciaa352

Resultados

Outcomes neonatais

- A percentagem de partos pré-termo, 23,5% e 21,1%, nos grupos de casos confirmados e suspeitos, respetivamente, foi significativamente mais elevada do que nos grupos controlo (5,8% no grupo 2020 e 5,0% no grupo 2019).
- o baixo peso à nascença foi também mais frequente nos recém-nascidos dos grupos de casos (17,6% nos confirmados, 10,5% nos suspeitos) do que nos grupos controlo (2,5%).
- Os restantes indicadores neonatais, como idade gestacional no nascimento, Apgar aos 5 minutos e sofrimento fetal, não foram significativamente diferentes entre casos e controlos.
- Dos 3 recém-nascidos com sofrimento fetal intrauterino, dois nasceram de mães com pneumonia com COVID-19 confirmada, uma das quais tinha taquicardia sinusal.
- Não ocorreram casos de asfixia neonatal nem mortes nestes recém-nascidos.
- As mães foram internadas em isolamento após o parto e os recém-nascidos foram separados das mães.
- Em 3 recém-nascidos foram analisadas zaragatoas orais no 4º e 14º dias após o parto, com resultado negativo para SARS-Cov-2.

Tabela 2. *Outcomes* neonatais nos grupos de casos e controlos.

	Confirmed cases (n=17)	Suspected cases (n=19)	P value *	Control 2020 (n=121)	P value *	Control 2019 (n=121)	P value *
Gestational age at birth, mean week \pm day	38 \pm 0.2	38 \pm 2.9	0.612	39 \pm 0.7	0.102	38 \pm 6.9	0.139
Singleton (n, %)	15 (88.2%)	17 (89.5%)	1.000	121 (100.0%)	0.014	121 (100.0%)	0.014
Birth weight, mean (SD), g	3066.7 \pm 560.2	3198.7 \pm 522.6	0.657	3317.1 \pm 455.3	0.118	3307.9 \pm 419.3	0.115
Low birth weight (n, %) ^b	3 (17.6%)	2 (10.5%)	0.650	3 (2.5%)	0.025	3 (2.5%)	0.025
Premature birth (n, %) ^c	4 (23.5%)	4 (21.1%)	1.000	7 (5.8%)	0.031	6 (5.0%)	0.021
Apgar score at 1 minute after birth, mean (SD)	9.6 \pm 0.5	9.6 \pm 0.5	0.970	9.8 \pm 0.4	0.012	9.9 \pm 0.3	<0.001
Apgar score at 5 minutes after birth, mean (SD)	10.0 \pm 0.0	10.0 \pm 0.0	1.000	10.0 \pm 0.0	1.000	10.0 \pm 0.0	1.000
Intrauterine fetal distress (n, %)	2 (11.7%)	1 (5.3%)	0.593	6 (5.0%)	0.256	6 (5.0%)	0.256

* P value of Fisher's exact tests and Mann-Whitney U tests, the laboratory confirmed cases as reference group.

^b Babies who were born weighing less than 2,500 grams.

^c Babies who were born before the start of the 37th week of pregnancy of mothers.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case control study. *Clin Infect Dis.* doi: 10.1093/cid/ciaa352

Discussão

- A infeção por SARS-CoV-2 causa sintomas respiratórios moderados em mulheres grávidas, sendo que os principais sinais e sintomas incluíram febre e pneumonia.
- É de salientar que neste estudo a maioria das mulheres não apresentava sintomas na admissão.
- Para o rastreio de casos suspeitos foram realizadas TC torácicas nas grávidas em pré-trabalho de parto e em 2,1% a imagiologia era compatível com pneumonia por COVID-19. Este facto realça a necessidade de aumentar o rastreio de pneumonia por COVID-19 na admissão hospitalar, assim como promover as medidas de controlo de infeção nas unidades de obstetria durante a epidemia.
- Nenhuma das grávidas desenvolveu complicações respiratórias graves com necessidade de cuidados intensivos.
- Os resultados laboratoriais na admissão mostraram que as mulheres grávidas apresentavam valores mais baixos de glóbulos brancos, neutrófilos, proteína C-reativa e ALT, comparativamente com os controlos sem pneumonia.
- O estudo mostra uma maior percentagem de partos pré-termo em casos confirmados (18,8%), mas nenhum devido a insuficiência respiratória grave da grávida.
- Os efeitos adversos da pneumonia por COVID-19 na gravidez parece ser menos grave do que por SARS-CoV e MERS-CoV.
- Não foi identificado neste estudo evidência que suporte a existência de transmissão vertical do vírus SARS-CoV-2, via placenta ou durante o parto por cesariana. Para além disso, os autores sugerem que o risco de transmissão vertical durante o parto vaginal pode ser também residual. Houve duas grávidas com parto vaginal, uma delas apresentou sintomas 2 dias após o parto e a outra teve o parto no decurso da doença. Nenhum dos respetivos recém-nascidos apresentou sintomas respiratórios após o parto.

Limitações

- Este é um estudo caso-controlo retrospectivo que inclui apenas um centro materno-infantil, o que pode levar a viés de memória e de seleção.
- A amostra analisada é pequena.

Conclusão

- Não foi encontrada evidência que a pneumonia por COVID-19 causa complicações maternas e neonatais graves em mulheres grávidas com parto vaginal ou cesariana. Poucas doentes apresentaram sintomas na admissão hospitalar.
- O perfil laboratorial não foi diferente em mulheres grávidas sem pneumonia, exceto um aumento transitório de glóbulos brancos, neutrófilos e proteína C-reativa nas análises sanguíneas pós-parto.
- Considerando o atraso nos testes de PCR, a tomografia computadorizada torácica no terceiro trimestre pode ser um rastreio efetivo de pneumonia por COVID-19 em mulheres grávidas.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

The novel coronavirus (2019-nCoV) in pregnancy: What we need to know.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. DOI. 10.1016/j.ejogrb.2020.04.006.

- Os autores resumem estudos publicados com casos de mulheres grávidas infetadas por diferentes coronavírus: SARS-CoV, MERS-CoV e 2019-nCoV.
- 12 casos de grávidas infetadas por SARS-CoV foram reportados num dos estudos, com 50% das mulheres com aborto no 1º trimestre.
- Das grávidas que contraíram SARS-CoV no 2º trimestre, 40% tiveram restrição de crescimento intrauterino, 80% parto prematuro e 3 mulheres morreram durante a gravidez.
- 11 casos de grávidas infetadas por MERS-CoV são reportados na literatura: 91% tiveram problemas clínicos, com 3 mortes perinatais.
- São incluídos 3 artigos sobre infeção por 2019-nCoV em grávidas, correspondendo a 16 casos.
- 1 dos estudos inclui 3 grávidas que tiveram parto por cesariana; todas tiveram febre antes do parto e duas no pós-parto. As placentas das 3 grávidas apresentavam deposição de fibrina dentro e ao redor das vilosidades, e com o nódulo sinusal aumentado.

Table 1. Published cases of MERS-CoV, SARS-CoV, and 2019-nCoV in pregnant women.

	Wong 2004 ⁷	Alfaraj 2019 ⁸	Chen H. 2020 ⁵	Chen S. 2020 ⁹	Chen Y. 2020 ¹⁰	Total
Infection	SARS-CoV	MERS-CoV	2019-nCoV	2019-nCoV	2019-nCoV	-
Number of infected women	12	11	9	3	4	39
Women with first trimester infection	7	1	0	0	0	8
Abortion in women with first trimester infection	4/7 (57.1%)	0/1	-	-	-	4/8 (50.0%)

MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome; SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome; IUGR, intrauterine growth restriction; PTB, preterm birth; ICU, intensive care unit



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

The novel coronavirus (2019-nCoV) in pregnancy: What we need to know.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. DOI. 10.1016/j.ejogrb.2020.04.006.

- Outro estudo reportou 9 casos de grávidas infectadas com 2019-nCoV. Não existiu evidência de transmissão vertical e nenhuma morte neonatal foi reportada.
- O último estudo apresentou informação de 4 crianças nascidas de mulheres que testaram positivo para 2019-nCoV na cidade de Wuhan. Das 3 crianças testadas, nenhuma testou positivo ou teve problemas clínicos e estavam vivos na altura da alta hospitalar.
- A infecção por 2019-nCoV durante a gravidez aparenta ser menos grave, em comparação com casos de SARS-CoV ou MERS-COV, sem nenhum caso de mortalidade materna ou perinatal.
- Apesar disso, os autores recomendam uma monitorização rigorosa de mulheres com suspeita de 2019-nCoV. Os obstetras devem reconhecer prontamente os sintomas e avaliar adequadamente a gravidade e o bem-estar fetal.

	Wong 2004 ⁷	Alfaraj 2019 ⁸	Chen H. 2019 ⁵	Chen S. 2020 ⁹	Chen Y. 2020 ¹⁰	Total
Infection	SARS-CoV	MERS-CoV	2019-nCoV	2019-nCoV	2019-nCoV	-
Number of infected women	12	11	9	3	4	39
Women with second or third trimester infection	5	10	9	3	4	31
IUGR in women with second or third trimester infection	2/5 (40.0%)	Not reported	0/9	Not reported	Not reported	2/14 (14.3%)
PTB in women with second or third trimester infection	4/5 (80.0%)	3/10 (30.0%)	4/9 (44.4%)	1/3 (33.3%)	0/4	12/31 (38.7%)
Cesarean delivery	4/5 (80.0%)	4/10 (40.0%)	9/9 (100%)	3/3 (100%)	3/4 (75.0%)	23/31 (74.2%)
Stillbirth	0/5	2/10 (20.0%)	0/9	0/3	0/4	2/31 (6.5%)
Neonatal death	0/12	1/10 (10.0%)	0/9	0/3	0/4	1/38 (2.6%)
Clinical or serologic evidence of vertical transmission	0/12	0/11	0/9	0/3	0/3*	0/39
Admission to ICU	Not reported	7/11 (63.3%)	Not reported	Not reported	Not reported	7/11 (63.3%)
Maternal death	3/12 (25%)	3/11 (27.3%)	0/9	0/3	0/4	6/39 (15.4%)

MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome; SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome; IUGR, intrauterine growth restriction; PTB, preterm birth; ICU, intensive care unit



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

COVID-19 and dengue fever: A dangerous combination for the health system in Brazil

Travel Medicine and Infectious Disease (2020). 10.1016/j.tmaid.2020.101659

- Nesta carta ao editor, os autores alertam que o surto de COVID-19 no Brasil está a ocorrer simultaneamente com um surto de dengue, uma doença tropical endêmica no país.
- Nos últimos anos, o número de casos de **dengue** aumenta tendencialmente no início do ano (estação das chuvas e de elevadas temperaturas), com um **pico entre março e abril**. Entre dezembro de 2019 - fevereiro 2020, o número de casos registados de Dengue foi 19% superior, face a 2019 (no total, registaram-se 2,3 milhões de casos em todo o país, no ano de 2019).
- Em 2020, prevê-se que o pico do surto de **COVID-19** no Brasil ocorra entre o **final de abril e o início de maio**.
- A coincidência temporal dos dois surtos terá um **forte impacto na população brasileira e sobretudo no Sistema Único de Saúde (SUS)**.

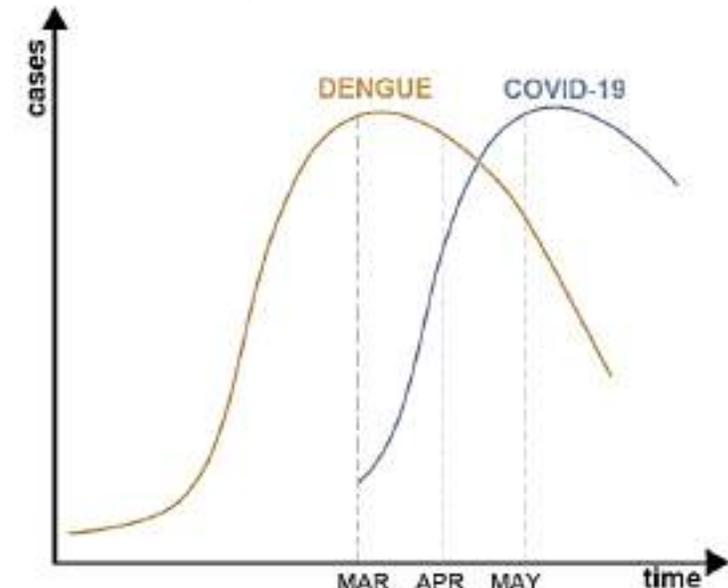


Figura 1. Cenário hipotético representativo do número de casos de Dengue e COVID-19, no início do ano de 2020. Não se estima que o número de casos de dengue seja proporcional ao de Covid19; é apenas uma extrapolação para visualizar os picos.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

COVID-19 and dengue fever: A dangerous combination for the health system in Brazil

Travel Medicine and Infectious Disease (2020). 10.1016/j.tmaid.2020.101659

Principais desafios que o SUS enfrenta:

- Dengue e COVID-19 apresentam características clínicas e laboratoriais semelhantes: suscetibilidade a erros de diagnóstico.
- O SUS é frágil, enfrenta desafios socioeconômicos e o risco de colapso:
 - Nº insuficiente de Unidades de Cuidados Intensivos para receber doentes com COVID-19 (<25% da necessidade estimada);
 - Nº insuficiente de testes rápidos de diagnóstico;
 - Ao custo do combate à COVID-19 crescerá o custo das hospitalizações por dengue (dados de 2010: 100 000 casos de dengue reportados, custo de 31 milhões R\$);
 - Cerca de 2/3 da população depende exclusivamente dos cuidados de saúde prestados pelo SUS.
- Entre diversas medidas, o governo destinou cerca de 5 milhões R\$ para o combate ao surto de COVID-19. **É urgente que dê prioridade ao investimento em investigação científica e em travar a transmissão do vírus, através da intensificação da vigilância, capacidade de diagnóstico e notificação de casos.**



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Body Temperature Measurement to Prevent Pandemic COVID-19 in Hospitals in Taiwan: Repeated Measurement is Necessary

Journal of Hospital Infection. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.004

- No hospital dos autores (Kaohsiung Municipal Ta-Tung hospital), todas as pessoas são avaliadas numa estação de quarentena exterior para evitar importar a infecção para dentro do hospital, sendo que todos os doentes febris estão proibidos de entrar e são encaminhados para o Serviço de Urgência para avaliação. Esta política é transversal a quase todos os hospitais em Taiwan.
- Existem condições que podem dar falsos negativos como a toma prévia de antipiréticos e condições climatéricas (frio, vento e chuva), sendo que as crianças necessitam de pelo menos 10 minutos para se aclimatizarem após virem de temperaturas exteriores baixas.
- A fim de superar estes obstáculos, o hospital implementou uma regra de medir a temperatura outra vez na área de espera e dentro da área clínica.
- Durante o mês de Março de 2020, 40.887 doentes procuraram este hospital para serviços médicos. Apenas 5 doentes tinham febre ($>38^{\circ}\text{C}$) à entrada do hospital, mas 37 tinham febre quando uma segunda medição foi feita.
- Deste modo, os autores recomendam que todas as instituições médicas com serviços exteriores devem fazer uma segunda medição de temperatura depois dos doentes estarem aclimatizados ao espaço interior.



**Da emergência de um novo vírus humano
à disseminação global de uma nova doença**
— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 – a narrative review

Anaesthesia. doi:10.1111/anae.15082

- Revisão que sumaria os princípios da utilização de ecografia pulmonar nos doentes com COVID-19, explora o seu potencial nos sistemas de saúde que se encontram sobrecarregados e a sua integração na abordagem destes doentes
- Pesquisa bibliográfica 1.Nov.2019 a 1.Abr.2020 >>> 11 artigos (5 cartas ao editor, 1 série de casos, 2 *case report*, 3 recomendações clínicas) >>> evidência disponível é parca
- Papel da ecografia torácica:
 - Auscultação pulmonar acarreta risco significativo de transmissão nosocomial apesar do EPI; transporte para TC torácica pode ser problemático em doentes instáveis, além de implicar descontaminação e consumo de tempo; Rx torácica portátil também implica descontaminação
 - Histopatologia da pneumonia por SARS-CoV-2 caracteriza-se por progressão partindo dos lobos inferiores com dano alveolar, edema, espessamento intersticial e consolidações gravitacionais >>> alterações que são passíveis de detecção em ecografia

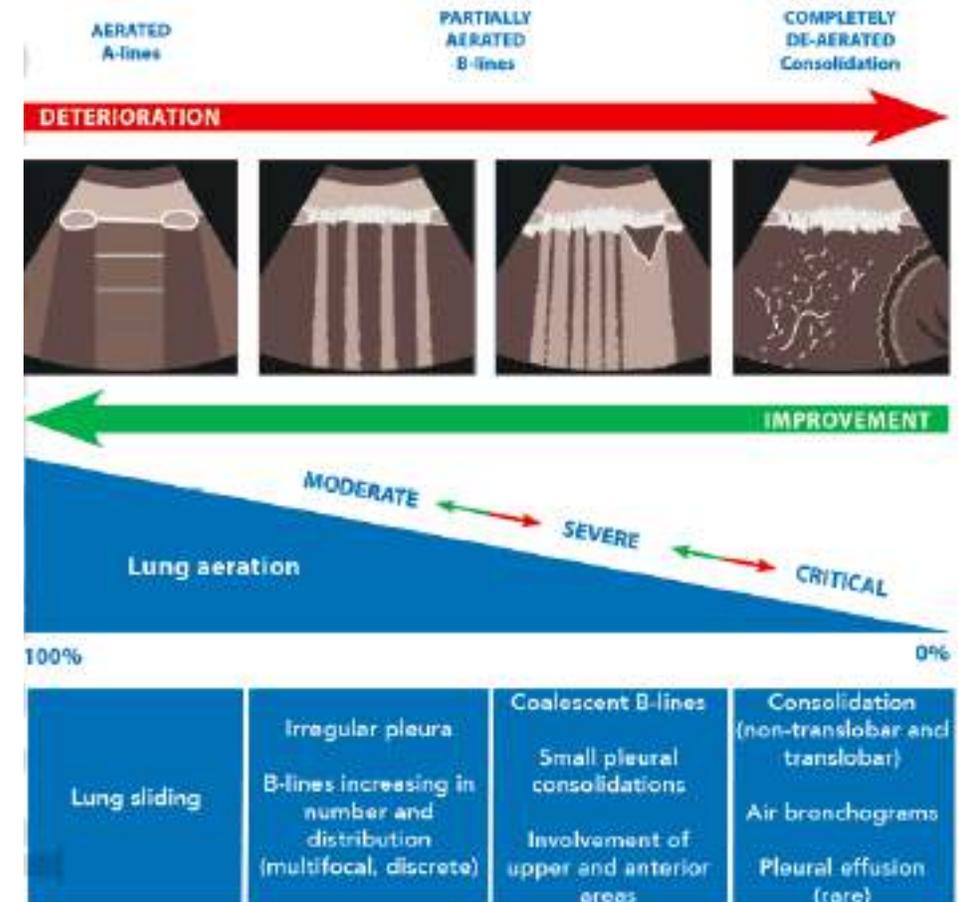


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 — a narrative review

Anaesthesia. doi: 10.1111/anae.15082

- À medida que a doença progride, verifica-se aparecimento de irregularidades da linha pleura e linhas B que vão aumentando em número e gravidade; pequenas consolidações também aumentam em número e gravidade >>> utilidade de uma avaliação seriada por eco
- Em todos os casos, é necessário correlacionar com a clínica; os achados sonográficos nunca devem ser um indicador único para início, titulação ou escalar ou de-escalar tratamento
- Score proposto com o objectivo de monitorizar a deterioração ou recuperação de arejamento pulmonar e guiar técnicas ventilatórias, pressão positiva e expiratória e prone - avaliar 12 zonas pulmonares (6 por hemitórax) >>> score 0-36:
 - Padrão normal (Linhas A; Linhas B pouco significativas) > 0 pts
 - Linhas B significativas (3 por espaço intercostal) > 1 pts
 - Linhas B coalescentes, com ou sem pequenas consolidações > 2 pts
 - Consolidação > 3 pts





Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Ethics in the Time of Coronavirus: Recommendations in the COVID-19 Pandemic

Journal of the American College of Surgeons (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.004>.

Objetivo: examinar e fornecer recomendações para vários dos mais urgentes desafios éticos da nova pandemia COVID-19 (usaram a pandemia do VIH/SIDA como referência, para a qual há consenso ético).

1. Quais são as responsabilidades dos profissionais de saúde no tratamento destes doentes, dado o alto risco demonstrado de serem infectados enquanto cuidam deles? Têm o direito de se recusar a tratar um paciente positivo para COVID-19 ou têm um dever profissional de o tratar?

R: Quando há equipamentos de proteção disponíveis, consideramos um dever ético dos profissionais de prestar assistência a pacientes positivos. Também se aplica aos estagiários. Dado o risco de contágio quando não há proteção adequada, recomendamos que cada indivíduo faça um julgamento individual para avaliar seu grau de risco pessoal.

2. Como é que a confidencialidade do doente é desafiada pelo COVID-19? Como devemos relatar casos positivos ao público e ao pessoal hospitalar?

R: Incentivamos os hospitais a avisar os seus profissionais acerca dos resultados do COVID-19, a fim de proteger o *staff*. Recomenda-se que doentes com COVID-19 devem informar da sua condição a todos os contactos que possam ter colocado em risco. Dadas as altas taxas de morbimortalidade e o grau elevado de contágio, a confidencialidade deve ser limitada pelos interesses da saúde pública.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Ethics in the Time of Coronavirus: Recommendations in the COVID-19 Pandemic

Journal of the American College of Surgeons (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.004>.

3. Quando os testes disponíveis são limitados, que membros da população devem ser testados?

R: Pacientes com sintomas devem ser testados porque o diagnóstico precoce e tratamento é do seu interesse e porque se pensa que a maior parte da propagação resulta de pacientes sintomáticos. Havendo testes, recomenda-se também a triagem de profissionais de saúde assintomáticos para evitar infecção de outros doentes. À medida que os testes se tornam disponíveis, deverá ser feita triagem universal para limitar a exposição em quarentena de indivíduos potencialmente infectados

4. Como alocamos recursos escassos tais como camas na UCI, ventiladores, medicamentos?

R: Primeiro, as decisões de tratamento para doentes com e sem COVID-19 sejam avaliadas primeiro por mérito médico antes de considerar questões de alocação de recursos. Seguir os padrões de atendimento já estabelecidos deverá conservar recursos. Segundo, recomendamos que o protocolo adotado para alocar recursos escassos não finitos seja seguido sistematicamente, com total transparência e com esforços para mitigar a perda sofrida por pacientes para quem os recursos limitados não foram dirigidos. Terceiro, recomendamos que os protocolos sejam revistos regularmente, de acordo com o crescente conhecimento sobre o COVID-19.

5. Que preocupações éticas se criam ao relaxar as regras da FDA associadas à investigação e os critérios de certificação na área médica?

R: nenhum tratamento deve ser promovido sem ser aprovado pelo FDA. Embora o processo dessa aprovação possa ser acelerado com base na necessidade, um processo de tratamento baseado em evidência sólida deve ser mantido.



**Da emergência de um novo vírus humano
à disseminação global de uma nova doença**
— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Ethics in the Time of Coronavirus: Recommendations in the COVID-19 Pandemic

Journal of the American College of Surgeons (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.004>.

6. Como devemos lidar com questões de fim de vida, incluindo pedidos para não reanimação e discussões sobre o objetivo dos cuidados médicos?

R: Recomendamos uma abordagem “*stepwise*” para as questões do fim de vida em pacientes COVID-19. Primeiro, é preciso abordar os benefícios médicos da ressuscitação para o paciente e oferecer reanimação apenas se o cenário clínico sugere um benefício medicamente definido (reanimação só se houver equipamento de proteção adequado). Quando a reanimação é vista como não benéfica do ponto de vista médico, essa decisão deve ser imediatamente comunicada ao paciente e à sua família. Os cuidados paliativos devem ser oferecidos o quanto antes.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Ethical Rationing of Personal Protective Equipment to Minimize Moral Residue During the COVID-19 Pandemic

Journal of the American College of Surgeons. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.03.031>

- Os autores propõem sistemas de distribuição justa dos recursos, que são escassos, aos profissionais de saúde.
- Baseados em princípios éticos, pretendem ajudar na preparação da distribuição equitativa de equipamentos de proteção individual (EPI) a médicos em risco de contrair COVID-19.
- Reconhecem que, a menos que o abastecimento de EPI seja rapidamente repostado, os sistemas de saúde enfrentarão a difícil tarefa de racionar os EPIs para os médicos em risco.
- Dada a urgência de tomar decisões, os hospitais devem implementar políticas sobre a distribuição de EPI a médicos em risco.
- As políticas devem ser baseadas em critérios científicos e éticos e considerar a correção ou a injustiça de um ato baseado nas suas consequências.
- Nenhum sistema será perfeito para todos, e cada hospital deverá adotar uma abordagem que tenha em consideração as especificidades, valores e circunstâncias de cada hospital, optando pelos critérios menos maus.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Ethical Rationing of Personal Protective Equipment to Minimize Moral Residue During the COVID-19 Pandemic

Journal of the American College of Surgeons. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.03.031>

Importante:

- As medidas são extremas e destinadas a ser implementadas apenas no pior cenário, onde os EPI adequados não estão disponíveis e os doentes devem ser tratados. Qualquer racionamento de EPI deve ter duração limitada no tempo.
- A justiça no processo é de extrema importância. Se os líderes falharem em orientar e estabelecer políticas de distribuição, deixando para os médicos a sua “defesa” pessoal, as consequências permanecerão muito tempo após o fim da pandemia. Independentemente dos princípios éticos subjacentes que, em última análise, informam sua formulação de políticas, os hospitais devem estabelecer um método de distribuição de EPI colaborativo, transparente e equitativo.

O *princípio utilitarista* aloca recursos com base na obtenção do melhor para o maior número de pessoas, maximizando essencialmente os benefícios líquidos.

Consequências para os médicos:

- EPI são distribuídos para proteger o maior número de médicos (usar o nível mínimo de proteção necessário para um determinado procedimento, correspondendo o nível de proteção ao risco do procedimento com base nas recomendações científicas).
- Para evitar o uso desnecessário de EPI, apenas procedimentos que exijam EPI devem ser realizados.
- Os hospitais devem evitar ter funcionários “desnecessários” em locais onde o EPI é necessário.

Benefícios para os doentes:

- Oferecer proteção aos médicos que são capazes de fazer o melhor pelo maior número de doentes
 - na melhor das hipóteses, é um cálculo difícil e que terá consequências morais.
 - favorece a proteção dos médicos cujo trabalho poderia salvar a maioria dos doentes de sofrimento e morte, concedendo EPI preferencialmente a médicos cuja ausência temporária ou permanente da prática clínica devido à infecção com COVID-19 prejudicaria o maior número de doentes.
- Ao distribuir EPI aos médicos durante uma pandemia, uma abordagem igualitária que trata todos os clínicos como iguais pode não servir ao objetivo final de alcançar o melhor para o maior número de doentes
 - esta opção não significa necessariamente não oferecer proteção a outros médicos, mas oferecer métodos alternativos ou não comprovados de proteção.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Ethical Rationing of Personal Protective Equipment to Minimize Moral Residue During the COVID-19 Pandemic

Journal of the American College of Surgeons. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.03.031>

O valor social é um critério que pode ser eticamente justificado no cenário único de uma pandemia (foi base para as *guidelines* do CDC em 2007):

Exige uma avaliação não de quantas vidas um médico pode salvar, mas do valor instrumental desse clínico na prestação de assistência ao doente durante e após a pandemia. O valor social normalmente não é um critério aceitável para distribuição de recursos e só deve ser invocado se for absolutamente necessário e justificado, e em circunstâncias muito limitadas.

Princípio da reciprocidade:

- Aqueles que se colocam em maior risco tem prioridade na distribuição de meios de maior proteção.
- Historicamente, aplicava-se na reserva de medicamentos e serviços para médicos que contraíram uma doença durante suas funções clínicas e, posteriormente, necessitaram de tratamento.
- Existe um benefício recíproco baseado num risco assumido.
- A proteção de populações vulneráveis é uma preocupação específica durante uma pandemia: dar prioridade ao uso de EPI com base no grau de vulnerabilidade intrínseca dos médicos, em vez de vulnerabilidade processual ou específica da função. Médicos em situação de maior vulnerabilidade incluem: imunossuprimidos, grávidas ou com comorbilidades em que a gravidade da infecção pode ser aumentada.

Os autores definem como **não aceitáveis** os seguintes critérios de distribuição de EPI:

- “primeiro a chegar, primeiro a ser servido”
- antiguidade ou cargo

Considerações sociais como raça, etnia, orientação sexual e gênero, são, do ponto de vista moral, irrelevantes.

CONCLUSÃO:

Os autores admitem a dificuldade de se pensar na necessidade de racionar EPI para os médicos, reconhecendo particularmente que as decisões podem expor os profissionais de saúde a um maior risco de infecção. No entanto, caso surja a necessidade de tomar decisões, estas devem basear-se em princípios éticos e científicos sólidos, executados de forma transparente e equitativa.

É essencial minimizar qualquer risco moral das decisões tomadas durante esta pandemia, para que, uma vez terminada, se possa dar início à tarefa de reconstrução.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Locally Informed Simulation to Predict Hospital Capacity Needs During the COVID-19 Pandemic

Ann Intern Med 2020. doi: 10.7326/M20-1260 (Published 7 April 2020)

- Este estudo demonstrou que um modelo epidemiológico suscetível, infectado e removido (SIR) pode ser adaptado às características da população local para apoiar o planejamento da capacidade hospitalar durante a pandemia de COVID-19.
- O modelo SIR criado pelos autores chama-se CHIME (COVID-19 Hospital Impact Model) e baseou-se num sistema de equações diferenciais utilizando 3 populações distintas de hospitais universitários em Filadélfia. Este tipo de modelos existe há décadas e é uma aproximação da dinâmica inicial de uma epidemia com crescimento exponencial.
- O modelo inclui parâmetros fixos e variáveis (Tabela 1). Estes dados foram obtidos de séries de casos publicados em Itália e na China para estimar o número de doentes infectados com COVID-19 que necessitam de recursos hospitalares e por quanto tempo. Os dados foram complementados com informação proveniente das coortes do sistema de saúde em Filadélfia e dados clínicos de doentes com insuficiência respiratória aguda.
- O tempo de duplicação, que varia ao longo da epidemia, foi considerado 2 dias, 6 dias e 10 dias.
- Os autores utilizaram simulações Monte-Carlo para a criação do modelo.

Table 1. Model Parameters, Ranges

Model Parameters	Base Case Value (Range)
Fixed parameters	
Population of Philadelphia metropolitan area, <i>n</i>	4 119 405
Hospital market share, %*	15
Currently hospitalized patients, <i>n</i>	13
Currently known regional infections, <i>n</i>	157
Varying parameters	
Doubling time, <i>d</i>	6
Hospitalization (95% CI), %	2.5 (1-5.1)
Hospitalized patients requiring ICU care (95% CI), %	16 (5-26)
ICU patients requiring mechanical ventilation (95% CI), %	46 (30-90)
Median hospital length of stay (95% CI), <i>d</i>	12 (10-14)
Median duration of ICU stay (95% CI), <i>d</i>	8 (6-12)
Percentage of ICU stay on mechanical ventilation (95% CI)	75 (60-90)
Median recovery time (IQR), <i>d</i>	14 (10-18)

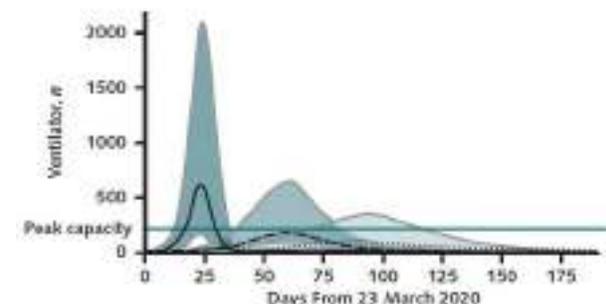
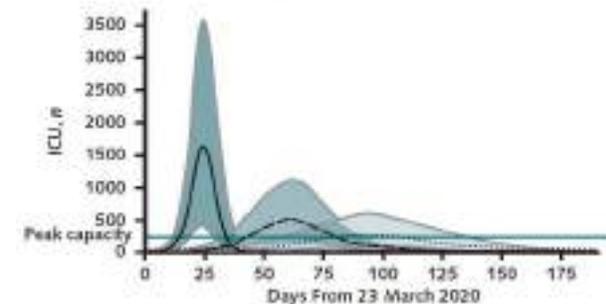
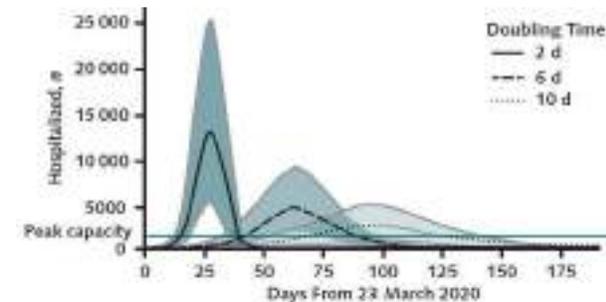


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Locally Informed Simulation to Predict Hospital Capacity Needs During the COVID-19 Pandemic

Ann Intern Med 2020. doi: 10.7326/M20-1260 (Published 7 April 2020)

- O modelo estimou que pode levar entre 31 a 53 dias para a capacidade hospitalar ser excedida.
- Dependendo dos cenários de tempo de duplicação considerados, os resultados foram diferentes. O modelo base (6 dias) projetou que o pico de hospitalizações será atingido com 4.467 doentes com COVID-19 nos três hospitais incluídos no estudo (487 doentes na UCI e 170 doentes com ventiladores). No melhor (10 dias) e pior (2 dias) cenário, o número de doentes internados foi estimado em 3.131 a 12.650 (338 a 1.608 doentes na UCI e 118 a 599 doentes com ventiladores).
- Limitações: o modelo utilizado é simples, não modela a gravidade da infecção ou a dinâmica de transmissão, e não considera dados geográficos. Dado que o modelo apenas inclui doentes com COVID-19, pode haver uma subestimação dos recursos hospitalares necessários. Finalmente, os autores utilizaram dados de populações e hospitais heterogêneos, e dados do sistema de saúde em Filadélfia.
- As projeções do modelo CHIME podem ajudar a tomar decisões financeiras, operacionais e logísticas nos hospitais para dar resposta à pandemia. Estas podem incluir a redução do número de cirurgias eletivas e de transferências externas, assim como a preparação dos hospitais para um maior número de doentes com COVID-19, na UCI e com ventiladores.
- CHIME está acessível ao público em <https://penn-chime.phl.io/> e pode ser adaptado às características da população local para o planeamento da capacidade hospitalar durante a pandemia COVID-19.





Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Projecting demand for critical care beds during COVID-19 outbreaks in Canada

CMAJ 2020. doi: 10.1503/cmaj.200457; early-released April 8, 2020.

- O objetivo do estudo foi projetar o tempo para e a magnitude da necessidade de camas nas unidades de cuidados intensivos (UCIs) durante o surto de COVID-19 nas províncias do Canadá.
- Os autores desenvolveram um modelo estratificado por idade (de cinco em cinco anos), baseado em agentes e parametrizado para a distribuição etária da população em cada província, assim como, as estimativas iniciais das características específicas da COVID-19. Este modelo simula agentes autônomos (representando indivíduos numa população) e as suas interações dentro de um ambiente fechado. O modelo teve em conta os indivíduos suscetíveis, infectados e em incubação, infecciosos e casos com sintomas de doença leve, grave ou crítica, recuperados, e mortos.
- O modelo foi implementado computacionalmente na linguagem *Julia*. Simulações com cinco casos sintomáticos numa população de 10.000 indivíduos, com a data de início de 1 de março de 2020, foram utilizadas. A média do número de novos casos de infeção e hospitalizações diárias foi calculada com 500 simulações independentes. O número médio de dias nas UCIs necessários durante o surto da COVID-19 foi calculado utilizando a prevalência média de todas as simulações, contando o número cumulativo de dias em que as camas na UCIs são ocupadas por doentes durante o surto.
- Os autores consideraram vários cenários: 1) nenhum autoisolamento dos casos com sintomas leves; 2) 20% dos casos com sintomas leves autoisolam-se; e 3) 40% dos casos com sintomas leves autoisolam-se.

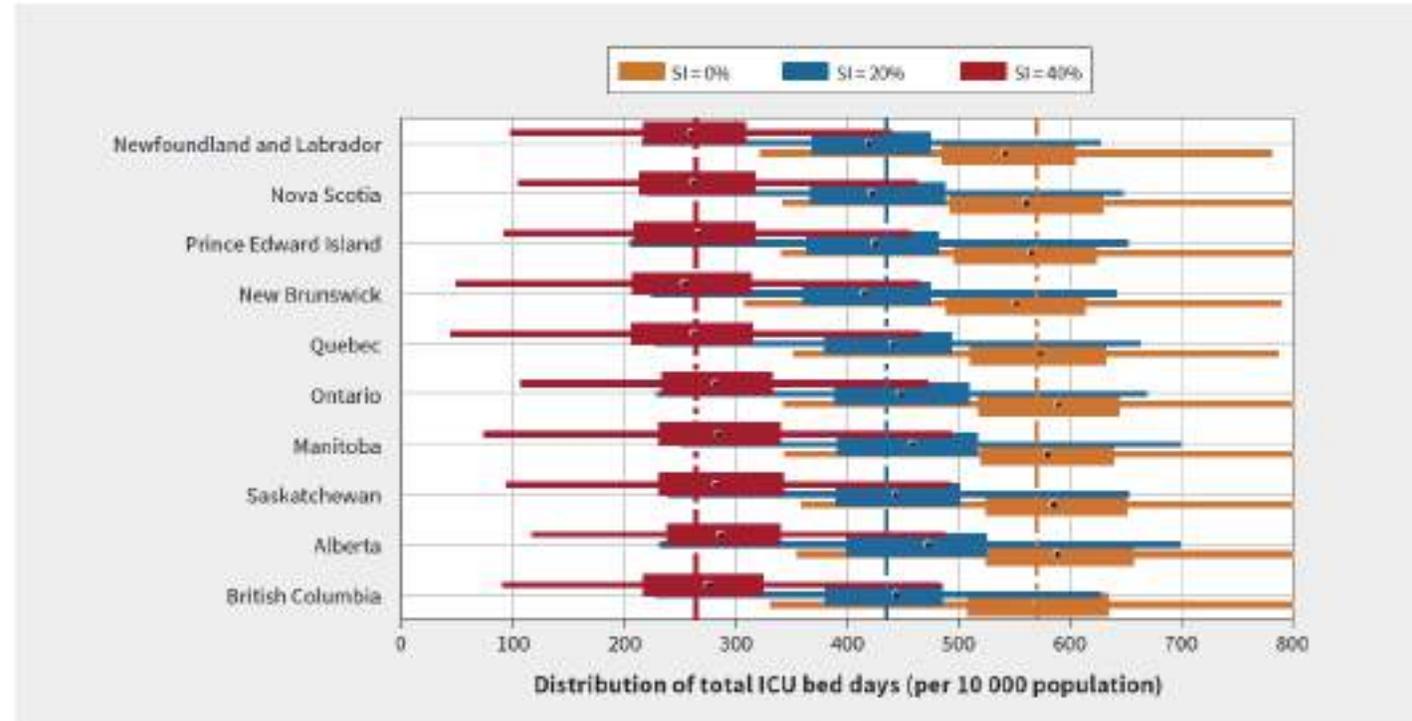


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Projecting demand for critical care beds during COVID-19 outbreaks in Canada

- A disponibilidade de camas nas UCIs em cada província varia entre 0,63 e 1,85 por 10.000 habitantes. Assumindo uma ocupação de 80%, 0,13 a 0,37 camas nas UCIs por 10.000 habitantes estão disponíveis para o tratamento de doentes com COVID-19.
- Cada província precisaria de uma média de 569 (variação 548 - 587) camas nas UCIs por 10.000 habitantes no *cenário 1 - nenhum autoisolamento dos casos com sintomas leves*. Isto é uma média de 41 camas nas UCIs por 10.000 habitantes necessárias, o que excede a disponibilidade de camas nas UCIs em todas as províncias.
- Apesar de se observar um declínio de 23,6% para 435 (variação 414 - 461) camas nas UCIs dias por 10.000 habitantes no *cenário 2 - 20% dos casos com sintomas leves autoisolam-se* e um declínio de 53,6% para 264 (variação 250 - 279) camas nas UCIs dias por 10.000 habitantes no *cenário 3 - 40% dos casos com sintomas leves autoisolam-se*, a procura continua a exceder a disponibilidade de camas nas UCIs em todas as províncias.

CMAJ 2020. doi: 10.1503/cmaj.200457; early-released April 8, 2020.





Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Projecting demand for critical care beds during COVID-19 outbreaks in Canada

CMAJ 2020. doi: 10.1503/cmaj.200457; early-released April 8, 2020.

- No *cenário 1* - nenhum autoisolamento dos casos com sintomas leves, o pico do surto foi estimado para a primeira quinzena de junho. No *cenário 2* - 20% dos casos com sintomas leves autoisolam-se, o pico do surto atrasa por quatro semanas, em Manitoba, para o início de julho e duas a três semanas, nas restantes províncias para o final de junho. No *cenário 3* - 40% dos casos com sintomas leves autoisolam-se, o pico do surto atrasa por 8 semanas para o meio/final de julho.
- Estas estimativas podem indicar o momento e a quantidade da procura esperada devido à COVID-19 para as províncias do Canadá poderem aumentar a capacidade das UCIs (recursos humanos, ventiladores, camas, equipamento de proteção individual, prevenção e controlo de infeções).
- Assim, este estudo mostra que é necessária uma elevada adesão ao autoisolamento para mitigar o aumento da pressão sobre os sistemas de saúde.

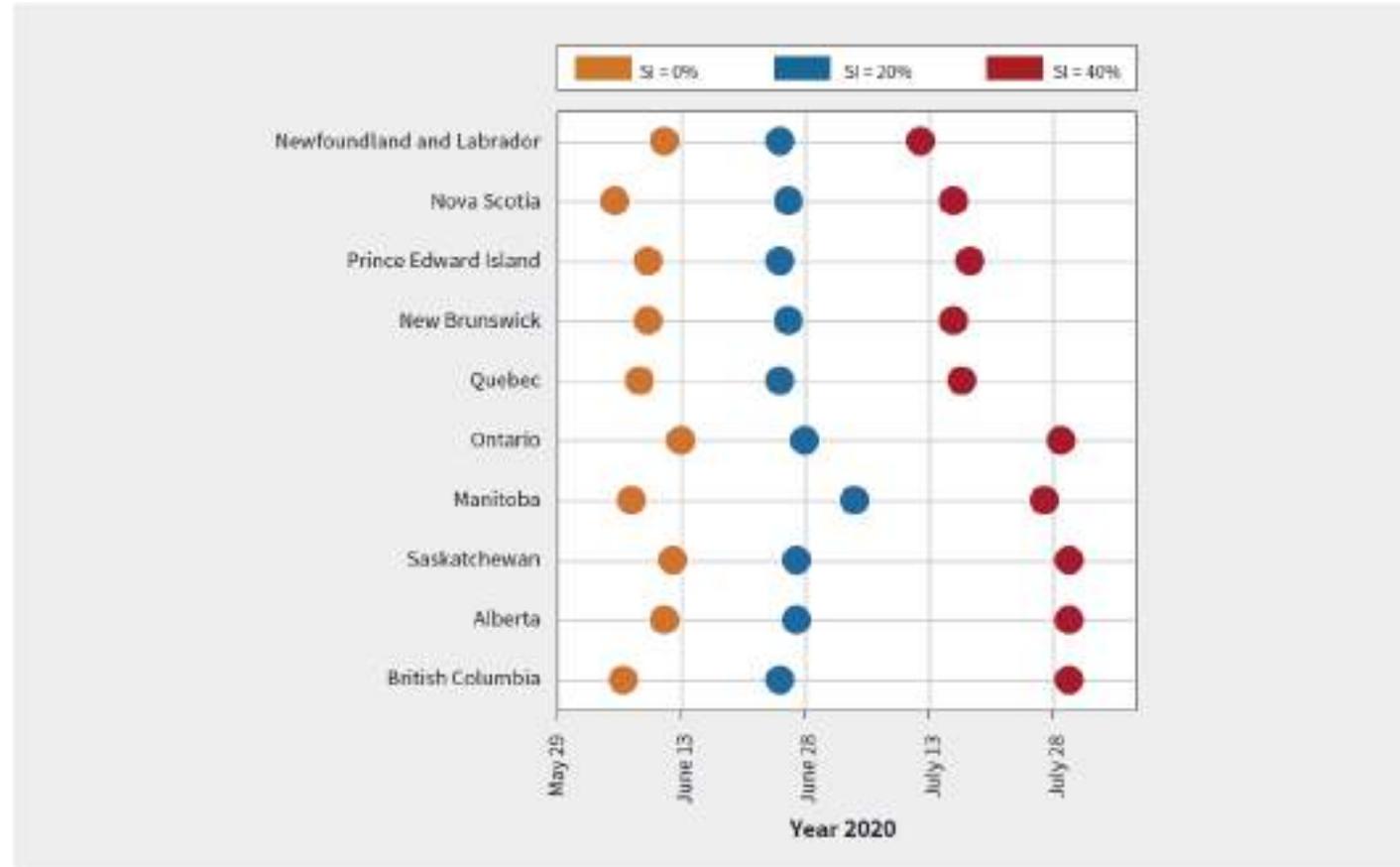


Figure 3: Projected week of the outbreak peak (based on the highest daily incidence of new infections) in different provinces. Coloured circles correspond to the level of self-isolation (SI) among mild symptomatic cases.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença a

— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Spatial epidemic dynamics of the COVID-19 outbreak in China

Kang D, Choi H, Kim J-Hun, Choi J. Int J Infect Dis. 2020 Apr 3;S1201-9712(20)30209-5.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.076>

- Estudo sobre a epidemiologia espacial do COVID-19, na China, de 16 de janeiro a 6 de fevereiro.

- O número de casos confirmados aumentou primeiramente nas áreas adjacentes à província de Hubei (epicentro do surto) especialmente aquelas com uma menor distância à província de Hubei.

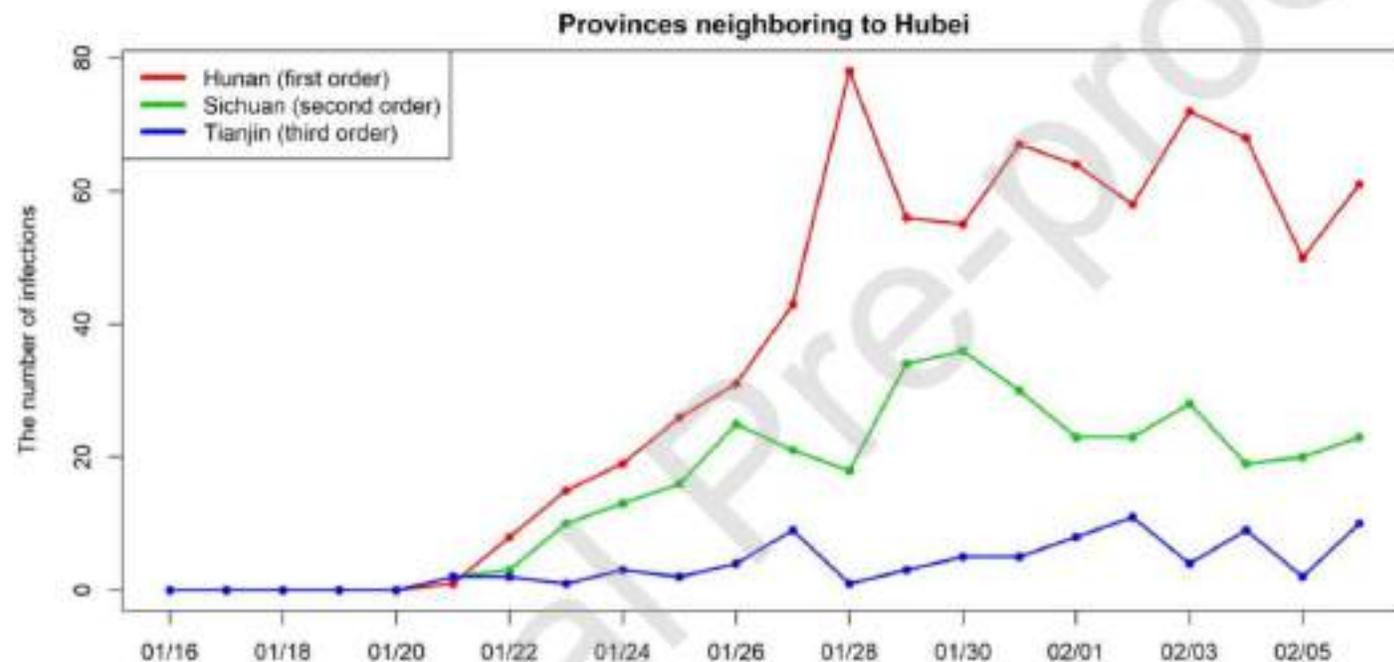
Hunan > Sichuan > Tianjin

(+ casos)



(- casos)

Aumento da distância à província de Hubei





Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença a — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Spatial epidemic dynamics of the COVID-19 outbreak in China

Kang D, Choi H, Kim J-Hun, Choi J. Int J Infect Dis. 2020 Apr 3;S1201-9712(20)30209-5.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.076>

- Foram testados seis modelos para verificar a associação espacial dos casos confirmados de COVID-19 através da utilização do indicador de autocorrelação espacial *MORAN I**

*(compara o valor de uma área com as áreas “vizinhas”)

- O **modelo 1** e o **modelo 2** utilizaram critérios de vizinhança com base na informação geográfica para testar as associações;
- Os **modelos 3, 4, 5, e 6** utilizaram critérios de vizinhança com base na ordenação da variável em estudo: são consideradas vizinhas as províncias que se encontram classificadas imediatamente acima ou abaixo do valor da área em análise.

Critérios de vizinhança tendo em conta:

- A informação geográfica:

Modelo 1- “Vizinho” se partilhar fronteira

Modelo 2 - “Vizinho” quanto menor a distância

- A variável:

Modelo 3 - População

Modelo 4 – Densidade populacional

Modelo 5 – Número (Nº) de doutores

Modelo 6 – Nº de camas hospitalares



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença a — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Spatial epidemic dynamics of the COVID-19 outbreak in China

Kang D, Choi H, Kim J-Hun, Choi J. Int J Infect Dis. 2020 Apr 3;S1201-9712(20)30209-5.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.076>

- Neste estudo foi identificada uma tendência de aglomeração espacial dos casos de COVID-19, a partir de 22 de janeiro, nos diferentes modelos à exceção do modelo 6 (relativo ao número de camas hospitalares).
- A partir dos resultados concluiu-se que:
 - A doença por coronavírus é altamente provável de se propagar entre regiões geograficamente adjacentes possivelmente devido às interações entre indivíduos dessas regiões.
 - Há maior probabilidade de que sejam infectados mais indivíduos em regiões densamente povoadas;
 - As regiões que possuem mais médicos poderão acomodar mais pacientes gravemente doentes e contribuir para a disseminação do vírus nessas áreas.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença a — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Which Melbourne metropolitan areas are vulnerable to COVID-19 based on age, disability and access to health services? Using spatial analysis to identify service gaps and inform delivery

Lakhani A. J Pain Symptom Manage. 2020;S0885-3924(20)30194-9. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.03.041

- Estudo que identifica quais as áreas metropolitanas prioritárias em Melbourne (Austrália) e o tempo decorrido dessas áreas até um serviço de saúde de forma a responder mais prontamente às necessidades de indivíduos mais vulneráveis ao COVID-19.
- Para identificar as áreas prioritárias com maior número e percentagem de pessoas com 65+ anos e dificuldades nos acessos aos serviços de saúde primários foram feitas três análises *Hot Spot**
 - *(identifica áreas com valores muito diferentes da média, quer sejam valores muito altos (hot spots) ou muito baixos (cold spots))
- Após a deteção das áreas prioritárias, foi calculado o tempo médio levado das áreas prioritárias a um serviço hospital ou de cuidados paliativos por um veículo a motor.

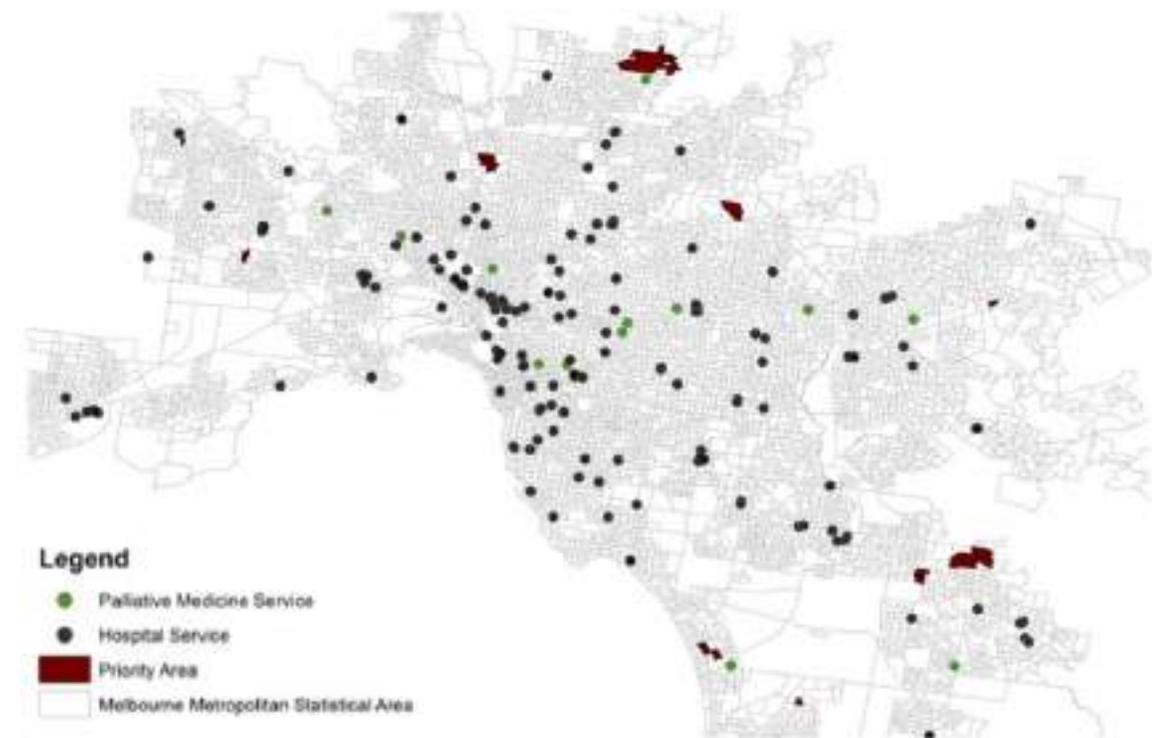


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença a — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Which Melbourne metropolitan areas are vulnerable to COVID-19 based on age, disability and access to health services? Using spatial analysis to identify service gaps and inform delivery

Lakhani A. J Pain Symptom Manage. 2020;S0885-3924(20)30194-9. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.03.041

- Das 8910 áreas estudadas:
 - 2085 foram identificadas como áreas de difícil acesso aos serviços de saúde primários
 - 807 são áreas com elevada percentagem de pessoas com grau de incapacidade
 - 664 são áreas com elevado número de pessoas com grau de incapacidade
 - Foram identificadas 30 áreas prioritárias que se enquadravam nos 3 domínios acima referidos





Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença a — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Which Melbourne metropolitan areas are vulnerable to COVID-19 based on age, disability and access to health services? Using spatial analysis to identify service gaps and inform delivery

Lakhani A. J Pain Symptom Manage. 2020;S0885-3924(20)30194-9. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.03.041

- A identificação das barreiras ao acesso aos serviços de saúde das áreas prioritárias e dos tempos decorridos até aos serviços de saúde oferece informações privilegiadas em relação aos esforços que são necessários alocar de forma a satisfazer as necessidades de populações mais vulneráveis.
- Desta forma é possível evitar uma sobrecarga nos sistemas de saúde e evitar a disseminação dos contágios.

Tempo decorrido, em minutos, para aceder aos serviços de saúde	
Cuidados paliativos Média ± Desvio-padrão (Mínimo-Máximo)	Hospital Média ± Desvio-padrão (Mínimo-Máximo)
9,96 ± 3,46 (3,40-15,45)	9,31 ± 3,08 (2,98-15,68)
Média do tempo decorrido: 9,64 ± 1,37 (6,92-12,22)	



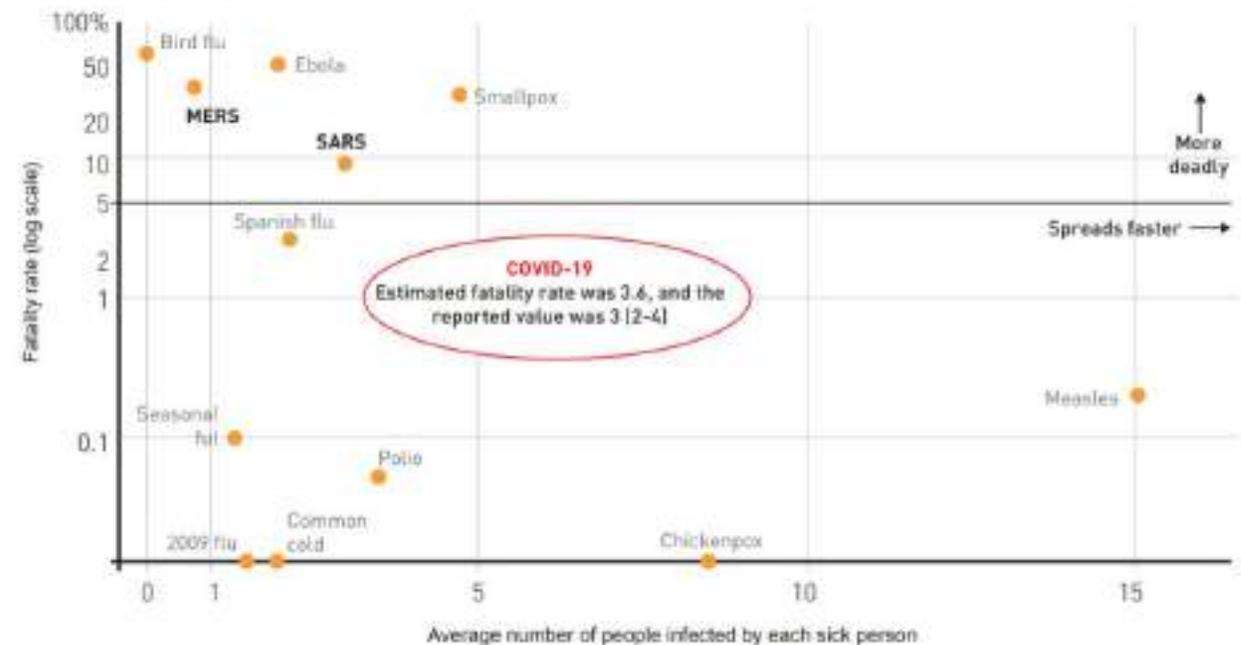
Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença a — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Cross-Country Comparison of Case Fatality Rates of COVID-19/SARS-COV-2

Khafaie MA, Rahim F. Osong Public Health Res Perspect. 2020 Apr; 11(2): 74–80.

doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.03

- Estudo que compara o estado da pandemia de diversos países (n=126), nomeadamente a taxa de letalidade e recuperação entre 12 de março e 23 de março.
- A taxa de letalidade da COVID-19 mostrou-se mais baixa quando comparada com outras doenças infecciosas, como por exemplo com a Ébola, SARS e MERS.





Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença a — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Cross-Country Comparison of Case Fatality Rates of COVID-19/SARS-COV-2

Khafaie MA, Rahim F. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020 Apr; 11(2): 74–80.

doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.03

Países com maior taxa de letalidade por COVID-19

12 de março de 2020		23 de março de 2020	
País	Taxa de Fatalidade (%)	País	Taxa de Fatalidade (%)
Itália	6,22	Itália	9,26
China	3,91	Irão	7,79
Irão	3,62	Espanha	6,16
EUA	3,07	Reino Unido	4,94
Total global	3,01	Total global	4,34

Países com maior taxa de recuperação de COVID-19

12 de março de 2020		23 de março de 2020	
País	Taxa de Recuperação (%)	País	Taxa de Recuperação (%)
China	76,12	China	89,65
Irão	33,96	Irão	36,57
Itália	9,89	Correia do Sul	35,33
Espanha	7,96	Japão	21,34
Total global	55,83	Total global	29,29

- As comparações entre países da taxa de letalidade e de recuperação são essenciais para definir as prioridades nacionais e internacionais tal como o desempenho dos sistemas de saúde.
- A comparação destas taxas poderá identificar quais as áreas de risco e, assim, direcionar com mais eficiência a intervenção para diminuir a propagação do vírus globalmente



Da emergência de um novo vírus humano
à disseminação global de uma nova doença
— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Clinical and demographic characteristics of patients dying from COVID-19 in Italy versus China. J Med Virol. 2020 Apr 10. doi: 10.1002/jmv.25860

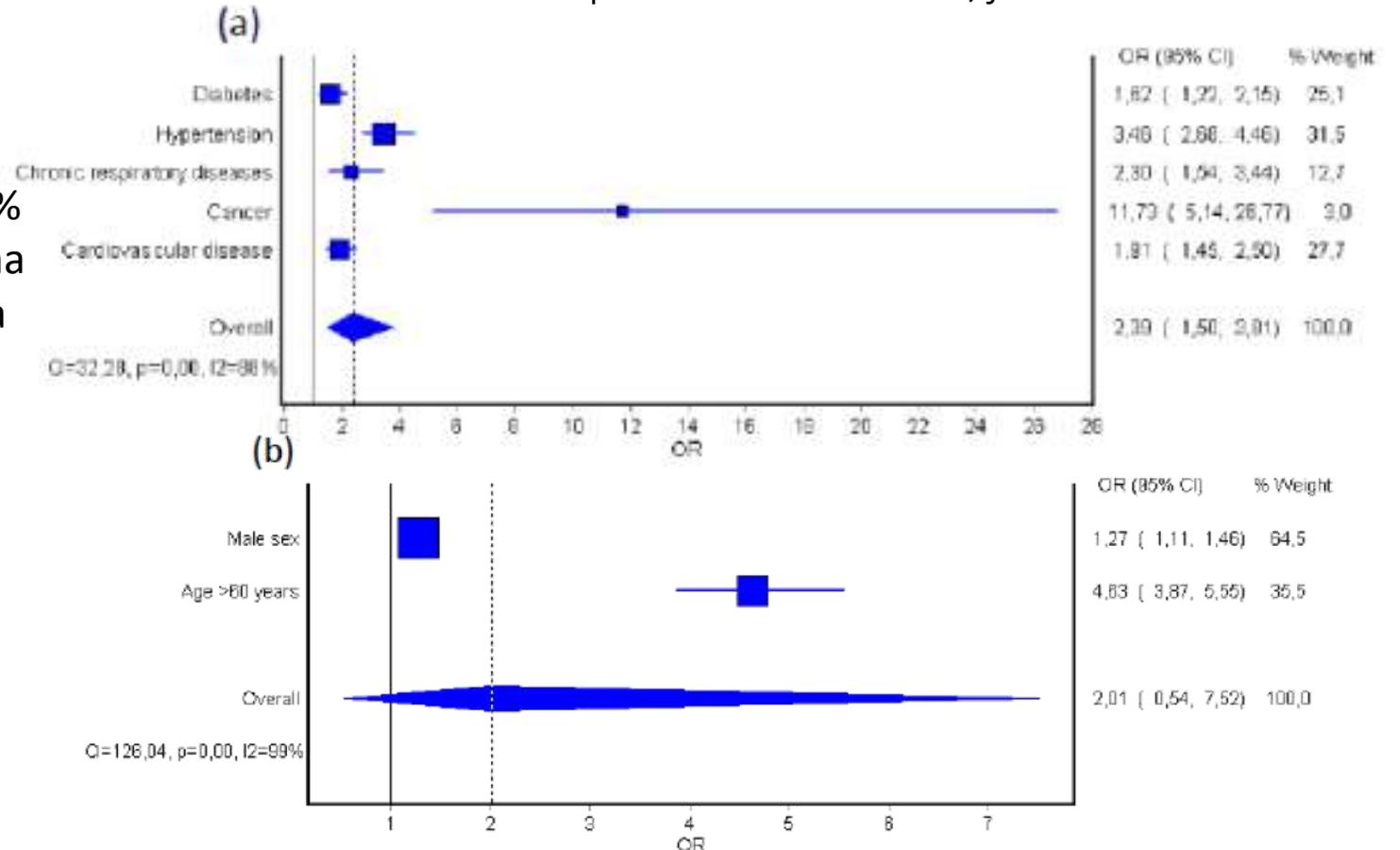
- Grande disparidade entre a letalidade na Itália (12,430/105,792; 11.75%) e na China (3321/82,631; 4.02%)
 - Possíveis razões: diferenças nos relatos acerca da epidemiologia e testagem; características populacionais específicas e consequentemente diferenças na vulnerabilidade individual
- Sem ajuste para confundidores, há um risco de morte 3x > em Itália (OR 3.18; 95% CI, 3.06-3.31; $p < 0.001$)
- Comparação do impacto das 3 principais variáveis associadas a risco de morte por COVID-19 (sexo masculino; idade avançada > 60 anos, presença de comorbilidades [DM, HTA; dça respiratória crónica, neoplasia, dça cardiovascular]) na taxa de letalidade na Itália e China
 - A presença de qualquer uma das 5 comorbilidades associou-se a um risco 2.4x superior de morte na Itália (OR cumulativo 2.39, IC 95% 1,5-3,81)
 - O sexo masculino associou-se a um risco 1.3x superior e a idade avançada a um risco 4.6x superior de morte na Itália. No geral, a presença de um desses 2 fatores conferiu um risco 2x > de morte para doentes italianos com COVID-19
 - Estes achados são importantes para a definição de estratégias de proteção de indivíduos de risco em países com demografias similares às de Itália



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Clinical and demographic characteristics of patients dying from COVID-19 in Italy versus China. J Med Virol. 2020 Apr 10. doi: 10.1002/jmv.25860

Odds ratio (OR) e intervalo de confiança 95% de alguns factores clínicos e demográficos na previsão de risco de morte por COVID-19 na população italiana vs chinesa





**Da emergência de um novo vírus humano
à disseminação global de uma nova doença**
— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Data Analysis of Coronavirus CoVID-19 Epidemic in South Korea Based on Recovered and Death Cases

J Med Virol. 2020 Apr 8. doi: 10.1002/jmv.25850.

Na Coreia do Sul, o primeiro caso de infecção por COVID-19 foi detetado no dia 20 de Janeiro e a 29 de Março havia 9583 casos anunciados.

Os autores estudaram o efeito do sexo, região de residência, razões de infecção, ano de nascimento no número de casos recuperados e no número de falecimentos.

Para o efeito recorreram a dados oficiais dos Centros Coreanos para a Prevenção e Controlo da Doença, relativos a casos de COVID-19 na Coreia do Sul desde o dia 20 de Janeiro até ao dia 29 de Março. Os dados obtidos incluem 2771 casos infetados com informação relativa a sexo, ano de nascimento, país de origem, região de residência, doença prévia, razão da infecção, data de confirmação, data de falecimento ou de recuperação e estado atual



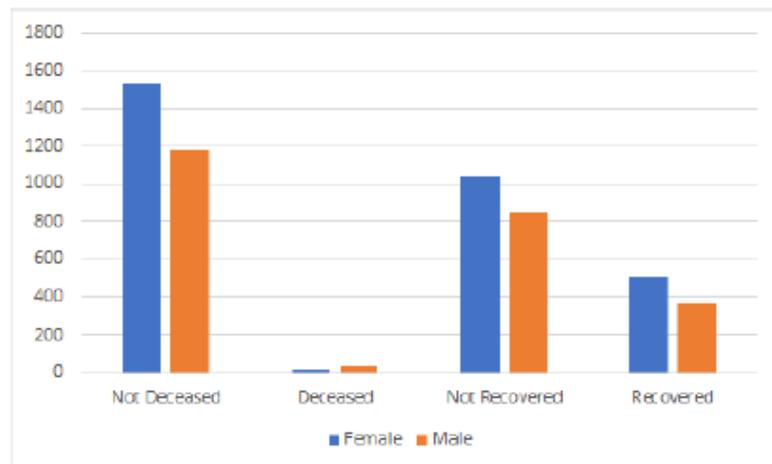
Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Data Analysis of Coronavirus CoVID-19 Epidemic in South Korea Based on Recovered and Death Cases

J Med Virol. 2020 Apr 8. doi: 10.1002/jmv.25850.

Os autores encontraram efeito do sexo no número de casos recuperados e no número de falecimentos. A proporção de mulheres que recupera (511 de 1547) é significativamente maior do que a proporção de homens que recupera (366 de 1218). Os falecimentos são mais frequentes entre os homens (36 de 1218) do que entre as mulheres (17 de 1547).

Figure 1: Distribution of recovered, unrecovered, deceased, and un-deceased cases based on sex.



O número de recuperados variou entre 3% e 70% e o número de falecimentos variou entre 0.21% e 31.7% em função da região de origem do paciente infetado.

O número de recuperados e falecimentos varia também em função da razão/local da infecção

83% dos falecimentos ocorreram em pessoas com mais de 60 anos.

Em 11.3% dos casos de falecimento por COVID-19, o resultado do teste só foi conhecido no mesmo dia da morte ou até depois. Assim, o pessoal médico não teve oportunidade de conhecer o diagnóstico quando do tratamento.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Data Analysis of Coronavirus CoVID-19 Epidemic in South Korea Based on Recovered and Death Cases

J Med Virol. 2020 Apr 8. doi: 10.1002/jmv.25850.

A data de nascimento, sexo, país e região de origem, razão da infecção e data de confirmação predizem os casos de falecimento.

No que diz respeito à recuperação, todas as variáveis, à exceção do país são preditores significativos.

Table 2: Likelihood Ratio Tests

Effect	Model Fitting Criteria			Likelihood Ratio Tests		
	AIC of Reduced Model	BIC of Reduced Model	-2 Log Likelihood of Reduced Model	Chi-Square	df	Sig.
Death	Intercept	482	1703	60	0	0
	Birth_Date	574	1790	154	94	1 .000
	Sex	487	1703	67	7	1 .006
	Country	17711	18243	17527	17467	119 <.000
	Region	846	2027	438	379	7 .000
	Infection_Reason	493	1593	113	54	21 .000
	confirmed_date	449	1352	137	77	55 .027
Recovered	Intercept	1606	2827	1184	0	0
	Sex	1632	2848	1212	28	1 .000
	Country	1604	2820	1184	1	1 .443
	Region	1738	2270	1554	370	119 .000
	Infection_Reason	1639	2820	1231	47	7 .000
	confirmed_date	1625	2725	1245	61	21 .000
	Birth_Date	1017	2820	1605	422	55 .000

CONCLUSÃO

Os autores concluem que para mitigar o COVID-19, é importante prevenir o contacto direto com pacientes, especialmente os que estão hospitalizados, e os eventos comunitários (visitar pacientes, ir a restaurantes, centros comerciais, etc.).

Concluem também que o processo de testagem do vírus nos pacientes tem que ser mais rápido.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Coronavirus Disease-19: Summary of 2,370 Contact Investigations of the first 30 cases in the Republic of Korea

Osong Public Health Res Perspect, 2020. 11(2): p. 81-84.

Este artigo apresenta os resultados da investigação de campo de identificação e seguimento de 2370 pessoas que contactaram com os primeiros 30 casos de infetados com SARS-CoV-2 na República da Coreia.

- Em geral, a taxa de ataque secundário foi baixa: 0,55% (IC a 95%: 0,31-0,96)
- A taxa de ataque secundário foi cerca de 2 vezes maior nos homens do que nas mulheres (0,75; IC 95% 0,38-1,47 vs. 0,38; IC 95% 0,16-0,89)
- São apresentadas as taxas de ataque secundário por faixas etárias.

Table 1. Demographics of traced individuals and secondary attack rates for COVID-19, Republic of Korea.

Variables	Traced (n)	Infected (n)	Secondary attack rate	
			%	(95% CI)
Sex				
Female	1,303	5	0.38	(0.16 - 0.89)
Male	1,067	8	0.75	(0.38 - 1.47)
Age group (y)				
0 - 9	88	0	-	-
10 - 19	67	1	1.49	(0.08 - 9.13)
20 - 29	486	3	0.62	(0.21 - 1.80)
30 - 39	477	0	-	-
40 - 49	439	3	0.68	(0.23 - 1.99)
50 - 59	388	3	0.77	(0.26 - 2.25)
60 - 69	275	2	0.73	(0.20 - 2.61)
70 - 79	91	1	1.10	(0.19 - 5.96)
≥ 80	45	0	-	-
Unknown	20	0	-	-



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Coronavirus Disease-19: Summary of 2,370 Contact Investigations of the first 30 cases in the Republic of Korea

Osong Public Health Res Perspect, 2020. 11(2): p. 81-84.

- Quanto ao modo de transmissão, os dados até à data recolhidos e analisados mostram:
 - A taxa de ataque secundário foi de 7,56% (IC 95%: 3,73-14,26) dentro dos agregados familiares (dados provisórios de 119 agregados familiares identificados e seguidos)
 - Houve transmissão secundária do vírus SARS-CoV-2 durante uma refeição (3 casos primários para 3 casos secundários) e num encontro numa igreja (1 caso para 3 novos casos)
 - As taxas de ataque secundário no geral e nos agregados familiares são semelhantes a outros publicados num artigo com dados do início da epidemia nos Estados Unidos (0,45% e 10,5%, respetivamente)
- Por cada caso primário de COVID-19, foram seguidas entre 15 e 649 contactos durante um tempo médio entre 5,7 e 31,3 dias.
- Os registos clínicos, a localização pelo GPS dos telemóveis, as transações por cartões bancários e os circuitos fechados de vídeos, foram utilizados como métodos para verificar as informações reportadas pelos contactos e aumentar a fiabilidade do rastreio dos contactos.
- Os dados sugerem que no início do surto na Coreia do Sul, a estratégia de contenção de casos com a identificação e seguimento de contactos e quarentena permitiu controlar a propagação da COVID-19. Contudo, acima dos 30 casos de COVID-19, foi adotada a estratégia de mitigação para responder à epidemia.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Public Health Interventions for COVID-19 Emerging Evidence and Implications for an Evolving Public Health Crisis

David M. Hartley, PhD, MPH; Eli N. Perencevich, MD, MS

JAMA. DOI:10.1001/jama.2020.5910

- Nenhum agente farmacêutico, até o momento, é seguro e eficaz na prevenção ou tratamento da doença por COVID-19. Isso nos faz contar apenas com as intervenções não farmacêuticas (INF) para a redução do ônus da epidemia, principalmente pela redução da transmissão. O editorial comenta um artigo que examinou os resultados da implementação dos INF durante o surto de COVID-19 em Wuhan, China, logo após a identificação da doença.
- O objetivo implícito de qualquer INF em doenças contagiosas é atuar na cadeia de transmissão, reduzindo o número médio de casos causados por cada indivíduo infectado durante o período infeccioso (R_t). O período de incubação, os atrasos entre o início dos sintomas e o teste, o tempo para liberação do resultado e a confirmação são pontos críticos para o sucesso das INF.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Public Health Interventions for COVID-19 Emerging Evidence and Implications for an Evolving Public Health Crisis

David M. Hartley, PhD, MPH; Eli N. Perencevich, MD, MS

JAMA. DOI:10.1001/jama.2020.5910

- Parece que restrições rigorosas de viagem e quarentena doméstica foram os principais fatores associados à redução da R_t nos primeiros dias do surto de Wuhan.
- Uma questão importante não resolvida é o papel que a imunidade pode ter na diminuição observada nas taxas de infecção e R_t . Até que fique compreendida a extensão e persistência da imunidade à SARSCoV-2, há necessidade de entender melhor os papéis que as INF, nomeadamente a quarentena, os cordões sanitário e as restrições de trânsito entre cidades e de viagem - no controle do COVID-19. O estudo realizado em Wuhan mostra que as medidas são **suficientes** para redução de R_t , mas há necessidade de investigar **quais são as medidas necessárias** para interromper a cadeia de transmissão, uma vez que a implementação de algumas dessas medidas pode encontrar desafios legais e éticos.



**Da emergência de um novo vírus humano
à disseminação global de uma nova doença**
— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Public Health Interventions for COVID-19 Emerging Evidence and Implications for an Evolving Public Health Crisis

David M. Hartley, PhD, MPH; Eli N. Perencevich, MD, MS

JAMA. DOI:10.1001/jama.2020.5910

- A análise das respostas atuais da saúde pública em todo o mundo revelará se as políticas de “abrigo em casa” aplicadas de maneira variável podem efetivamente substituir a quarentena em massa.
- Decisões para limitar a propagação a outras regiões em possíveis ondas futuras do COVID-19 dependerão, dentre outros fatores, da disponibilidade de testes rápidos e pesquisas serológicas para medir com precisão a imunidade da população.
- Os achados mostram a importância da possibilidade de acesso a dados, em tempo real, para apoiar a avaliação formativa das intervenções de saúde pública durante uma pandemia.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review

Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 4. Art. No.: CD013574. DOI: 10.1002/14651858.CD013574.

Objectivo

- Realizar uma revisão rápida sobre os efeitos da quarentena (isoladamente ou em combinação com outras medidas) de indivíduos que entraram em contacto com casos confirmados da COVID-19, que viajaram de países com surto declarado ou que vivem em regiões com alta transmissão da doença.

Métodos

- Foram incluídos estudos observacionais e estudos de modelação matemática para avaliar o efeito de qualquer tipo de quarentena no controlo da COVID-19, usando quatro *outcomes* primários: incidência, transmissão, mortalidade e utilização de recursos. Também foram incluídos estudos sobre SARS e MERS como evidência indireta para o atual surto de coronavírus.
- Tipo de participantes - Foram incluídos a) contactos de casos confirmados ou suspeitos de terem contraído a COVID-19 (SARS ou MERS) ou indivíduos que vivem em áreas com uma taxa de transmissão elevada, e b) indivíduos que regressaram de países em fase de surto declarado de COVID-19 (SARS ou MERS)



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review

Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 4. Art. No.: CD013574. DOI: 10.1002/14651858.CD013574.

Principais resultados

- Foram incluídos 29 estudos: 10 estudos de modelação da COVID-19, e 4 estudos observacionais e 15 estudos de modelação de SARS e MERS. Devido ao tipo de evidência encontrada, a sua qualidade obteve a classificação de baixa a muito baixa.
- Estudos de modelação relataram consistentemente um benefício das medidas simuladas de quarentena. Por exemplo, a quarentena de indivíduos expostos a casos confirmados ou suspeitos evitou 44% a 81% de casos incidentes e 31% a 63% de mortes em comparação com nenhuma medida, e com base em diferentes cenários (casos incidentes: 4 estudos de modelação em COVID-19, SARS; mortalidade: 2 estudos de modelação em COVID-19, SARS, evidência de baixa qualidade).
- Evidência de muito baixa qualidade sugere que quanto mais cedo as medidas de quarentena são implementadas, maior a redução de custos (2 estudos de modelação sobre SARS).
- Evidência de muito baixa qualidade indica que o efeito na redução da incidência e mortalidade da quarentena em viajantes que regressam de um país em fase de surto declarado é pequeno (2 estudos de modelação sobre SARS).
- Quando combinaram quarentena com outras medidas de prevenção e controlo, incluindo o encerramento de escolas, restrições nas viagens e distanciamento social, os modelos demonstraram um efeito maior na redução de novos casos, da transmissão e da mortalidade quando comparado com medidas isoladas (casos incidentes: 4 estudos de modelação da COVID-19; transmissão: 2 estudos de modelação da COVID-19; mortalidade: 2 estudos de modelação da COVID-19; evidência de baixa qualidade).
- Estudos sobre SARS e MERS foram consistentes com os resultados dos estudos sobre a COVID-19.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review

Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 4. Art. No.: CD013574. DOI: 10.1002/14651858.CD013574.

Limitações

- Embora esta seja a primeira revisão sistemática rápida sobre a eficácia das medidas de quarentena para a COVID-19, a evidência é limitada uma vez que todos os 10 estudos sobre a COVID-19 são estudos de modelação matemática baseados em conjuntos de dados limitados com pressupostos diferentes sobre parâmetros importantes do modelo. Os restantes 19 estudos incluídos são sobre SARS e MERS e contribuem apenas com evidência indireta.
- Devido à restrição de tempo, foi realizada uma revisão rápida, tendo sido abreviadas certas etapas do processo de revisão. Especificamente, apenas 30% dos títulos e resumos dos artigos a incluir na revisão foram revistos por dois dos autores. Além disso, etapas como a extração de dados e a avaliação da qualidade dos artigos foram realizadas por um único autor.

Conclusão

- A evidência mais atual sobre o efeito da quarentena na COVID-19 está limitada a estudos de modelação que assumem pressupostos com base no conhecimento atual e fragmentado disponível. Os resultados indicam consistentemente que a quarentena é importante na redução da incidência de infetados e da mortalidade durante a pandemia da COVID-19. A implementação precoce da quarentena e a sua combinação com outras medidas de saúde pública são importantes para garantir eficácia. Para manter o melhor equilíbrio possível na implementação de medidas, os decisores devem monitorizar constantemente a evolução do surto e o impacto das medidas implementadas.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review

Lancet Child Adolesc Health 2020. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30095-X (Published 6 April 2020)

- Esta revisão sistemática analisa a evidência e os dados emergentes sobre o benefício do encerramento de estabelecimentos escolares e outras intervenções de distanciamento social em surtos como SARS, MERS e COVID-19.
- No dia 18 de março de 2020, 107 países já tinham encerrado escolas em resposta à pandemia da COVID-19.
- A revisão inclui 16 estudos, incluindo oito artigos sobre o surto de SARS de 2003, uma pré-publicação sobre outros coronavírus (229E, NL63, OC43 e HKU1), e cinco pré-publicações e um relatório sobre a pandemia de COVID-19.
- Apesar de estudos anteriores sobre outros surtos mostrarem benefícios do encerramento de estabelecimentos de ensino, estes podem não ser necessariamente aplicados aos coronavírus. O encerramento de escolas provavelmente tem maiores efeitos quando o vírus tem um baixo número reprodutivo (R_0) e as taxas de ataque são maiores nas crianças, o que não é observado com a COVID-19.
- Dados específicos sobre o benefício do encerramento de escolas durante o surto da COVID-19 são limitados e divergentes:
 - Alguns estudos reivindicam o encerramento de escolas como uma medida importante, dado que ajuda a diminuir a propagação da doença.
 - Um estudo de simulação que analisou o efeito do encerramento de escolas isoladamente em casos de COVID-19 no Reino Unido, estimou que esta medida poderia reduzir as mortes no país em apenas 2-4%.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review

Lancet Child Adolesc Health 2020. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30095-X (Published 6 April 2020)

- Os autores explicam que o encerramento de estabelecimentos de ensino, por si só, tem um impacto limitado na transmissão da COVID-19, mas quando combinado com distanciamento social e outras medidas, desempenha um papel importante na cadeia dos contactos restantes entre as famílias e, portanto, irá garantir que a transmissão da COVID-19 diminua.
- Há também outros aspetos a ter em conta com o encerramento de escolas: o conflito entre o trabalho e a família em profissionais de saúde e em outros setores essenciais; a educação das crianças é prejudicada, a sua saúde mental pode ser afetada e as crianças vulneráveis podem sofrer mais; os custos económicos e as finanças das famílias, dado que alguns pais não podem trabalhar para ficar com as crianças.
- Os países que encerram os estabelecimentos de ensino precisam começar a pensar sobre quando e como reabrir as escolas. Outras intervenções nas escolas, como fechar espaços de recreio ao ar livre, manter os alunos nos mesmos grupos/salas de aula, aumentar o espaço entre os alunos nas salas de aula, reduzir a semana escolar, podem ser consideradas, se as políticas restritivas de distanciamento social forem implementadas por períodos de tempo longos após a primeira onda de casos.
- Os autores realçam a necessidade urgente de mais estudos sobre a eficácia do encerramento de estabelecimentos de ensino, assim como, de outras práticas de distanciamento social nas escolas para políticas relacionadas à COVID-19.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Rapid review of the use of community-wide surgical masks and acute respiratory infections

Salud Publica Mex. 2020 Apr 9. doi: 10.21149/11379.

- A recente recomendação do CDC de usar máscaras em escala populacional tem plausibilidade biológica, com base em estudos que demonstram que tais barreiras físicas podem reduzir o número de partículas virais durante a expiração ou ao tossir. A recomendação se justifica, especialmente, pela alta proporção de pessoas assintomáticas que podem transmitir SARS-CoV-2, sendo que o uso de barreiras físicas poderia diminuir o contágio.

Objetivo:

- Avaliar a eficácia do uso da máscara cirúrgica em contextos comunitários para reduzir a probabilidade de transmissão de SARS-CoV-2 ou outra infecção respiratória viral aguda.

Material e métodos:

- Uma metodologia adaptada da revisão rápida da Cochrane foi utilizada.
- A estratégia de pesquisa cobriu uma base de dados de artigos publicados até 1 de abril de 2020 e pré-impressões em L·OVE e Medirx até 3 de abril de 2020.
- A estratégia de pesquisa incluiu termos para identificar publicações relacionadas com o contágio de doenças respiratórias virais, o uso de máscara e que avaliaram a prevenção.
- Foram incluídos estudos que focaram na análise de intervenção ou associação, assim como estudos de modelação.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Rapid review of the use of community-wide surgical masks and acute respiratory infections

Salud Publica Mex. 2020 Apr 9. doi: 10.21149/11379.

Expressão de pesquisa:

((“surgical mask” OR “surgical masks” OR “facemask” OR “facemasks” OR “face mask” OR “face masks” OR “medical mask” OR “medical masks” OR “mask” OR “masks” OR “N95” OR “facial mask” OR “facial masks” OR “masquerade”))AND ((“2019 nCoV” OR 2019nCoV OR “2019 novel coronavirus” OR “COVID 19” OR “COVID-19” OR COVID19 OR “new coronavirus” OR “novel coronavirus” OR “SARS CoV-2” OR (Wuhan AND coronavirus) OR “SARS-CoV” OR “2019-nCoV” OR “SARS-CoV-2” OR “influenza” OR “flu” OR “respiratory virus” OR “respiratory infection” OR “respiratory tract infection” OR “droplets” OR “respiratory aerosols” OR “H1N1” OR “SARS” OR “MERS”)))AND (“prevention” OR “prevent” OR “spread” OR “protect” OR “protection” OR “interrupt” OR “reduce” OR “control” OR “mitigation”)



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Rapid review of the use of community-wide surgical masks and acute respiratory infections

Salud Publica Mex. 2020 Apr 9. doi: 10.21149/11379.

Resultados:

- Foram identificados 713 artigos, dos quais 21 preencheram os critérios de inclusão. Todos os estudos incluídos avaliaram a utilização de máscaras cirúrgicas e alguns utilizaram respiradores N95.
- De seis revisões sistemáticas, quatro não encontraram reduções na probabilidade de contágio;
- Seis estudos experimentais em agregados familiares não encontraram diferença na probabilidade de contágio associado ao uso de máscaras faciais (mas também em nenhum deles foi observado um aumento de infecções.)
- Apenas um estudo de modelação estimou uma redução de 20% na incidência de doenças respiratórias, assumindo que 10 a 50% da população façam uso correto de máscaras cirúrgicas.

Discussão:

- Não foi encontrada evidência científica suficiente para apoiar o uso populacional de máscaras.
- A OMS, em 6 de abril de 2020, manteve sua recomendação inicial, indicando o uso de máscaras para o pessoal de saúde e quem cuida de doentes, sem recomendar o uso destes na comunidade. É fundamental avaliar rigorosamente o efeito da aplicação desta prática para a considerar como recomendação de saúde pública.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Rapid review of the use of community-wide surgical masks and acute respiratory infections

Salud Publica Mex. 2020 Apr 9. doi: 10.21149/11379.

- Nenhum dos estudos incluiu máscaras de tecido de fabricação doméstica. Estudos laboratoriais em condições controladas mostraram que estas têm uma capacidade menor de filtração, o que diminuiria sua efetividade.
- A aprovação do uso de máscaras de tecido de fabricação doméstica para uso comunitário proporcionará um experimento natural útil para avaliar o impacto populacional da medida.

Limitações:

- As revisões sistemáticas rápidas não tem a mesma consistência metodológica de uma revisão sistemática.
- Uma parte das evidências provêm de artigos que ainda não foram avaliados por revisão por pares.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore

Ann Intern Med. 2020 Apr 6. doi: 10.7326/M20-1083.

- **Objetivo:** Avaliar a depressão, stress, ansiedade, stress pós-traumático vivenciado por profissionais de saúde em Singapura durante o surto de Covid-19, comparado profissionais com e sem treino médico (médicos e enfermeiros vs. farmacêuticos, técnicos, administradores, pessoal do clérigo, e trabalhadores de manutenção).
- **Métodos:** Entre 19 de Fevereiro e 13 de Março de 2020, profissionais de saúde de 2 instituições em Singapura foram convidados a preencher um questionário auto-administrado (n=470).
- **Resultados:** A prevalência de ansiedade foi mais elevada entre os profissionais sem treino médico em comparação com os profissionais com treino médico (20.7% vs. 10.8%; PR=1.85 [95% CI, 1.15 to 2.99]), após ajuste para a idade, estatuto marital, data de realização do questionário e presença de outras doenças.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore

Ann Intern Med. 2020 Apr 6. doi: 10.7326/M20-1083.

Table 2. Prevalence of Depression, Anxiety, Stress, and PTSD and Mean DASS-21 and IES-R Scores in Medical and Nonmedical Health Care Personnel (N = 470)

Outcome	Nonmedical Health Care Personnel (n = 174)	Medical Health Care Personnel (n = 296)	Crude Prevalence Ratio (95% CI)	Adjusted Prevalence Ratio (95% CI)*
Prevalence, n (%)*				
Depression	18 (10.3%)	24 (8.1%)	1.28 (0.71 to 2.28)	1.12 (0.57 to 2.19)
Anxiety	36 (20.7%)	32 (10.8%)	1.91 (1.23 to 2.97)	1.85 (1.15 to 2.99)
Stress	12 (6.9%)	19 (6.4%)	1.07 (0.53 to 2.16)	1.01 (0.47 to 2.19)
PTSD	19 (10.9%)	17 (5.7%)	1.90 (1.02 to 3.56)	1.47 (0.71 to 3.04)
Mean (SD) DASS-21 and IES-R scores			Crude Mean Difference (95% CI)	Adjusted Mean Difference (95% CI)†
DASS depression	3.24 (5.07)	2.54 (5.23)	0.70 (-0.27 to 1.67)	0.46 (-0.62 to 1.54)
DASS anxiety	3.57 (3.91)	2.45 (4.28)	1.13 (0.35 to 1.91)	1.04 (0.15 to 1.94)
DASS stress	6.10 (5.95)	3.82 (5.74)	2.29 (1.19 to 3.38)	2.15 (0.88 to 3.41)
Total IES-R	9.40 (10.08)	5.85 (9.24)	3.55 (1.75 to 5.34)	3.35 (1.34 to 5.36)
IES-R Intrusion	0.47 (0.51)	0.31 (0.49)	0.16 (0.07 to 0.25)	0.15 (0.04 to 0.25)
IES-R Avoidance	0.46 (0.53)	0.27 (0.46)	0.19 (0.10 to 0.28)	0.18 (0.08 to 0.29)
IES-R Hyperarousal	0.35 (0.45)	0.22 (0.40)	0.13 (0.05 to 0.21)	0.12 (0.04 to 0.21)

DASS-21 = Depression, Anxiety, and Stress Scales; IES-R = Impact of Events Scale-Revised; PTSD = posttraumatic stress disorder.

* The DASS-21 is a 21-item system that provides independent measures of depression, stress, and anxiety with recommended severity thresholds. Cutoff scores >9, >7, and >14 indicate a positive screen for depression, anxiety, and stress respectively. The IES-R is a 22-item self-report instrument that measures the subjective distress caused by traumatic events. It has 3 subscales (intrusion, avoidance, and hyperarousal), which are closely affiliated with PTSD symptoms. A total IES-R cutoff score of 24 is used to classify PTSD as a clinical concern.

† Adjusted for age, sex, ethnicity, marital status, presence of comorbid conditions, and survey completion date. The adjusted prevalence ratio was derived from logistic regression models by calculating marginally adjusted prevalence for each group. The 95% CIs were derived by using the delta method. The adjusted mean difference was obtained by using linear regression.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore

Ann Intern Med. 2020 Apr 6. doi: 10.7326/M20-1083.

- **Discussão:**

- As pontuações médias de ansiedade e stress foram inferiores às reportadas na literatura para profissionais de saúde durante surtos de doenças anteriores, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS);
- A prevalência de ansiedade foi maior entre os trabalhadores sem treino médico, mesmo após ajuste para possíveis confundidores;
- Estratégias de educação devem focar os profissionais não médicos para assegurar a compreensão e o uso de medidas de controlo da infeção. Suporte psicológico poderá incluir serviços de aconselhamento e o desenvolvimento de grupos de apoio entre os colegas.



**Da emergência de um novo vírus humano
à disseminação global de uma nova doença**
— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study

Psychiatry Research. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112936>

Neste estudo os autores avaliaram o estado psicológico de profissionais de saúde, em termos do medo, ansiedade e depressão.

A amostra foi constituída por 2299 participantes, dos quais 2042 são pessoal médico - médicos ou enfermeiros - (77.9% mulheres) e 257 são pessoal administrativo (75.5% mulheres) do Fujian Provincial Hospital.

Foi usado um questionário online que incluiu:

- 1. Escala numérica para avaliação da intensidade do **medo** (0 sem medo, 1–3 medo baixo, 4–6 medo moderado, 7–9 medo intenso, 10 medo extremo e ansiedade psicológica)
- 2. Hamilton Anxiety Scale (HAMA) para avaliar **ansiedade**. O resultado total pode ser usado como variável contínua ou operacionalizado em categorias: sem ansiedade (0-6), ansiedade baixa a moderada (7-13), ansiedade severa (≥ 24)
- 3. Hamilton Depression Scale (HAMD) para avaliar **depressão**. O resultado total pode ser usado como variável contínua ou operacionalizado em categorias: normal (0-6), depressão baixa a moderada (7-13), depressão severa (≥ 24),



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study

Psychiatry Research. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112936>

A proporção de participantes com medo moderado a severo (70.6% VS 58.4%) e com ansiedade baixa a moderada e severa é significativamente superior no grupo do pessoal médico comparativamente com o grupo de pessoal administrativo. As diferenças entre os grupos não são significativas no que diz respeito à depressão.

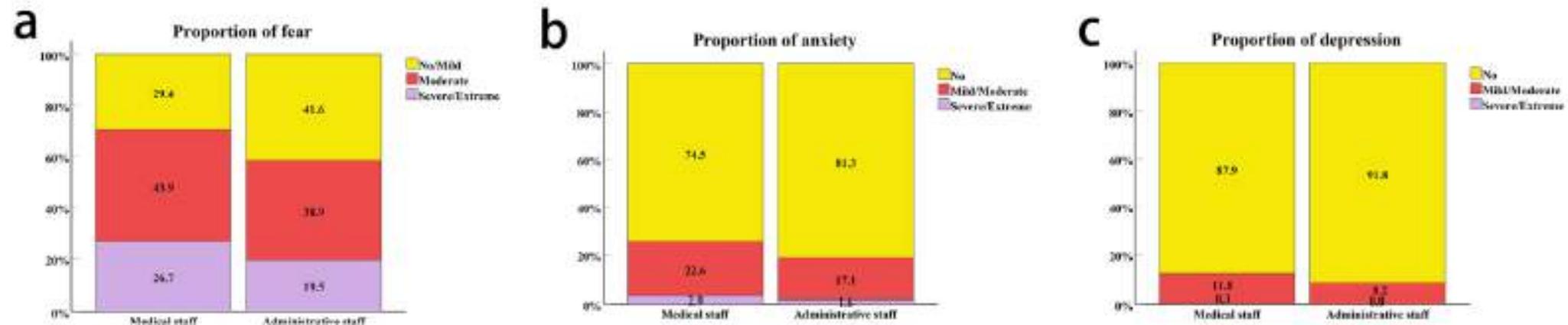


Fig. 1. Comparisons of neuropsychological feature between groups. a-c. the proportion of fear, anxiety and depression in each group of subjects. Colors indicate the different severities neuropsychological status.

No entanto, quando se consideram os valores totais contínuos das escalas de medo, ansiedade e depressão, as diferenças entre o grupo do pessoal médico e o grupo dos administrativos são significativas em todos os domínios.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study

Psychiatry Research. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112936>

Os participantes foram posteriormente divididos em 3 grupos de acordo com a possibilidade de contacto com pacientes com pneumonia decorrente de COVID-19 nos seus departamentos: **elevado risco** (trabalhar num departamento de doenças respiratórias ou infecciosas, urgências e unidade de cuidados intensivos), **baixo risco** (trabalhar noutro departamento clínico) e **não clínico** (trabalhar nas operações administrativas ou técnicas)

O grupo de elevado risco tem 1.4 vezes mais probabilidade de sentir medo, 2 vezes mais probabilidades de sofrer de ansiedade e depressão comparativamente com o grupo não clínico

Table 5
Multivariate analysis of fear, anxiety and depression among different departments.

Variable	HR (95% CI)	P value
Multivariate model with the fear scale ^a		
Non-clinical	1	
Low-risk contact	1.301 (0.986 ~ 1.716)	0.063
High-risk contact	1.408 (1.025 ~ 1.933)	0.034
Multivariate model with the HAMA ^a		
Non-clinical	1	
Low-risk contact	1.306 (0.888 ~ 1.922)	0.175
High-risk contact	2.062 (1.349 ~ 3.153)	0.001
Multivariate model with the HAMD ^a		
Non-clinical	1	
Low-risk contact	1.394 (0.798 ~ 2.433)	0.243
High-risk contact	2.016 (1.102 ~ 3.685)	0.023

^a Gender, Working years, Native place, Fertility status, Days of working in the isolation ward were included as covariates in ordinal logistic regression model.

CONCLUSÃO

Os autores alertam para a importância de desenvolver estratégias para melhorar a saúde mental dos indivíduos mais suscetíveis a desordens psicológicas, isto é, o pessoal médico e em especial os que trabalham em departamentos de elevado risco de contacto com pacientes com COVID-19.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

First COVID-19 suicide case in Bangladesh due to fear of COVID-19 and xenophobia: Possible suicide prevention strategies

Asian Journal of Psychiatry. DOI 10.1016/j.ajp.2020.102073

- Durante e após uma situação de pandemia, face à necessidade de distanciamento social, isolamento e quarentena, bem como devido ao seu impacto social e económico, é frequente que se desencadeiem sentimentos como tristeza, preocupação, medo, raiva, frustração, culpa, solidão. Em casos extremos, estes problemas de saúde mental podem agravar-se e levar a comportamentos suicidas (ideação suicida, tentativas de suicídio e suicídio consumado).
- Em 2003, a taxa de suicídio entre idosos aumentou em Hong Kong durante e após a pandemia de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS).
- Este estudo descreve o primeiro caso de suicídio em Bangladesh associado à COVID-19.
- Características do caso descrito:
 - 36 anos de idade, sexo masculino, residente na aldeia de Ramchandrapur, Bangladesh.
 - Apresentava sintomas gripais, febre e perda de peso.
 - A vítima e os indivíduos da aldeia em que vivia acreditavam que estava infetado com COVID-19.
 - Suicidou-se a 25 de março 2020, enforcando-se numa árvore perto da sua casa.
 - A autópsia mostrou que a vítima não estava infetada com COVID-19.
- Os autores sugerem que o evitamento social e as atitudes xenófobas dos membros da comunidade foram os principais fatores que contribuíram para o seu suicídio, bem como o sentimento de dever moral, garantindo que não transmitia o vírus a outras pessoas.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

First COVID-19 suicide case in Bangladesh due to fear of COVID-19 and xenophobia: Possible suicide prevention strategies

Asian Journal of Psychiatry. DOI 10.1016/j.ajp.2020.102073

Os autores apresentam as seguintes estratégias de prevenção do suicídio:

- Prestação de cuidados de saúde mental a doentes confirmados ou com suspeita de COVID-19, bem como aos seus familiares e profissionais de saúde.
- Estratégias para a população em geral:
 - (i) Evitar a exposição a fontes de informação não confiáveis e não credíveis para reduzir o medo e o pânico associado à COVID-19;
 - (ii) Apoiar indivíduos com problemas de saúde mental (ex., depressão, ansiedade) através da telemedicina;
 - (iii) Sinalizar e disponibilizar apoio a indivíduos que apresentem comportamento pré-suicida;
 - (iv) Oferecer ajuda básica (como alimentos, medicamentos) a pessoas mais desfavorecidas.
- Implementar programas de intervenção em saúde mental online para promover informação credível sobre a COVID-19 e disponibilizar cuidados de telemedicina.
- Papel dos profissionais de saúde mental (psiquiatras):
 - (i) Educar os indivíduos sobre as consequências psicológicas adversas comuns;
 - (ii) Incentivar comportamentos de promoção da saúde entre os indivíduos;
 - (iii) Integrar os serviços de saúde disponíveis;
 - (iv) Facilitar a resolução de problemas;
 - (v) Capacitar os pacientes, as suas famílias e os profissionais de saúde;
 - (vi) Promover o autocuidado entre os profissionais de saúde.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Health-Related-Quality of Life in Common Variable Immunodeficiency Italian patients switched to remote assistance during the COVID-19 pandemic

J Allergy Clin Immunol Pract. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.003

- Este estudo tem como principal **objetivo** identificar os fatores que afetam a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVrS), em doentes italianos com diagnóstico de deficiências primárias de anticorpos (DPA) e que passaram a ser assistidos remotamente devido à pandemia de COVID-19.
- **Métodos:**
 - De forma a minimizar o risco de infeção, todos os doentes com DPA que frequentavam dois centros de referência para doentes com DPA (um numa zona de elevada prevalência de infeção por COVID-19 (*Veneto*) e um numa zona de baixa prevalência (*Lazio*)] foram transferidos para o domicílio e foi ativado um serviço de consultas remoto.
 - ↳ Consiste em contatos telefónicos, a cada 4 dias, pelo médico que acompanha o doente. Este serviço também permite receber chamadas dos doentes, 24 horas por dia, todos os dias.
 - Critérios de elegibilidade: 1) diagnóstico de DPA (imunodeficiência comum variável; 2) inclusão no Registo Italiano de DPA; 3) Participação no questionário de qualidade de vida realizado em 2017.
 - ↳ **158 doentes com DPA** aceitaram participar (75% dos doentes elegíveis).
 - Avaliação (questionário enviado por email, quatro semanas após o início do serviço de consultas remoto):
 - *CIVD_QoL* - Escala específica para avaliar a qualidade de vida em doentes com imunodeficiência comum variável;
 - *General Health Questionnaire* – Escala que permite a avaliação do risco de ansiedade/depressão.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Health-Related-Quality of Life in Common Variable Immunodeficiency Italian patients switched to remote assistance during the COVID-19 pandemic

J Allergy Clin Immunol Pract. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.003

- **Resultados:**

- Características dos doentes:

- Idade, média: 47,3 anos (\pm 13,8); 50% eram mulheres;
- Todos os doentes estavam em tratamento profilático com reposição de imunoglobulina;
- 52 que foram anteriormente tratados num hospital com imunoglobulina intravenosa passaram para tratamento domiciliário (32 passaram a ser tratados com imunoglobulina subcutânea e 20 passaram a ser tratados com imunoglobulina subcutânea facilitada);
- Cento e seis pacientes continuaram a seguir a sua terapia subcutânea habitual em casa.

- Outcomes:

- 42,3% estavam em risco de ansiedade/depressão;
- A QVrS piorou no grupo de doentes que passaram a estar em risco de ansiedade/depressão no momento do estudo.
- Relativamente ao risco de ansiedade/depressão e aos níveis de QVrS, não se verificaram diferenças entre os doentes que alteram o seu tratamento para imunoglobulina subcutânea no domicílio e os que continuaram o tratamento habitual em casa, nem entre os doentes que vivem nas duas regiões com prevalências diferentes de COVID-19.
- Os itens da escala CIVD-QoL relacionados com o risco de ansiedade/depressão estavam relacionados com o medo associado à pandemia de COVID-19 e à fragilidade inerente à condição de ser doente com DPA: ter medo de ser infetado ou de ficar doente, assim como sentir-se doente, cansado ou fraco.
- Os autores referiram ainda que a ansiedade de ficar sem medicamentos surgiu como um problema novo e importante a ter em conta.

- **Conclusão:**

- De acordo com os autores, a COVID-19 teve impacto na QVrS e no risco de ansiedade/depressão em doentes com DPA. O programa de assistência remota poderá ser útil para limitar os contactos pessoais, sem ter efeitos negativos na QVrS.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Attitudes of Anesthesiology Specialists and Residents Toward Patients Infected with the Novel Coronavirus (COVID-19): A National Survey Study

Dost B, Koksall E, Terzi Ö, Bilgin S, Ustun YB, Arslan HN. *Surgical Infections*. 2020 Apr 6. doi: 10.1089/sur.2020.097. [Epub ahead of print]

- Estudo descritivo com o **objetivo** de avaliar o conhecimento de especialistas e internos de Anestesiologia sobre a COVID-19, bem como as suas atitudes relativamente aos procedimentos utilizados em pacientes suspeitos/confirmados.
- Os dados foram obtidos utilizando um questionário online (*SurveyMonkey*, San Mateo, CA).
- Um total de **346** especialistas e internos de Anestesiologia de várias unidades de saúde da Turquia participaram entre os dias 13 e 25 de março de 2020.
- O questionário de **13 itens** incluiu perguntas sobre características sociodemográficas, características do local de trabalho e atitudes em relação às práticas que devem ser utilizadas em pacientes com diagnóstico ou suspeita de infeção por COVID-19.

TABLE 1. DEMOGRAPHIC AND OCCUPATIONAL CHARACTERISTICS OF THE PARTICIPANTS (N = 346)

Parameters	n (%)	
Gender	Female	213 (61.6)
	Male	133 (38.4)
Age group (y)	21–30	87 (25.1)
	31–40	123 (35.5)
	41–50	107 (30.9)
	51–60	26 (7.5)
	61 and above	3 (0.9)
	Title	Specialist
Resident		117 (33.8)
Professor		19 (5.5)
Associate Professor		14 (4.0)
Assistant Professor		21 (6.1)
Experience with anesthesia (y)	1–5	120 (34.7)
	6–10	91 (26.3)
	11–15	65 (18.8)
	16–20	35 (10.1)
	21 or more	35 (10.1)
Type of hospital	University hospital	154 (44.5)
	State hospital	87 (25.1)
	Education research hospital	67 (19.4)
	Private hospital	35 (10.1)
	Other	3 (0.9)



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Attitudes of Anesthesiology Specialists and Residents Toward Patients Infected with the Novel Coronavirus (COVID-19): A National Survey Study

Dost B, Koksal E, Terzi Ö, Bilgin S, Ustun YB, Arslan HN. *Surgical Infections*. 2020 Apr 6. doi: 10.1089/sur.2020.097. [Epub ahead of print]

- De um modo geral, os participantes demonstraram um alto nível de conhecimento relativamente às características epidemiológicas da doença.
- Na sua maioria, os participantes apresentaram atitudes corretas em relação às intervenções que deverão ser executadas nos blocos operatórios em pacientes infetados com COVID-19. No entanto, os participantes com menor número de anos de experiência mostraram-se mais indecisos ou com maior tendência para tomar decisões erradas.
- Apenas 37.3% dos participantes reportaram ter recebido treino relacionado com a COVID-19. Destes, a maioria (48.8%) trabalhavam em hospitais universitários/de investigação.
- A maioria dos participantes (65.0%) afirmaram não existir no seu hospital um protocolo estandardizado para uso no bloco operatório em pacientes com diagnóstico suspeito/confirmado de COVID-19.
- O fornecimento de treino teórico e prático aos profissionais de saúde ajudará a garantir a segurança dos pacientes e dos profissionais de saúde. É recomendado que sejam desenvolvidas *guidelines* de procedimentos baseados em algoritmos para uso por parte de anestesiólogos, bem como especialistas em medicina intensiva e emergência que trabalhem com casos suspeitos/confirmados de COVID-19.



**Da emergência de um novo vírus humano
à disseminação global de uma nova doença**
— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Knowledge, attitude and practice regarding COVID-19 among health care workers in Henan, China

J Hosp Infect. 2020 Apr 9. pii: S0195-6701(20)30187-0. doi: 10.1016/j.jhin.2020.04.012

- **Objetivo:** Analisar os conhecimentos, práticas e atitudes de trabalhadores da área da saúde (médicos, enfermeiros e paramédicos) em relação a doentes infetados com Covid-19.
- **Métodos:** Entre 4 e 8 de Fevereiro, 1357 trabalhadores da área da saúde de 10 hospitais (de um total de 1825) em Henan, na China, responderam a um questionário auto-administrado.
- **Resultados:**
 - 89% demonstraram ter conhecimento suficiente acerca de Covid-19.
 - Os médicos revelaram melhor score de conhecimento ($38,56 \pm 3,1$) do que os enfermeiros ($37,85 \pm 2,63$) e os paramédicos ($36,72 \pm 4,82$).
 - Quanto maior o score de conhecimento, maior a confiança em derrotar o vírus (OR=1,411; 95% CI: 1,123-1,774).



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Knowledge, attitude and practice regarding COVID-19 among health care workers in Henan, China

J Hosp Infect. 2020 Apr 9. pii: S0195-6701(20)30187-0. doi: 10.1016/j.jhin.2020.04.012

- Cerca de 85% dos profissionais revelaram receio de serem infetados no trabalho.
- 89,7% dos profissionais de saúde possuem práticas corretas em relação ao surto de Covid-19.
- A remoção cuidadosa do equipamento de proteção revelou-se positivamente associada com um nível de escolaridade mais elevado (OR = 2,119; 95% CI: 1,386-3,240) e negativamente associada com a experiência de trabalho entre 5 e 9 anos (OR = 0,20; 95% CI: 0,543-0,955).
- **Discussão:**
 - A ações de formação sobre conhecimento e proteção devem ser organizadas de acordo com diferentes fatores (experiência de trabalho, escolaridade etc.) e os sistemas médicos devem garantir que os trabalhadores da linha de frente têm tempo suficiente para descansar entre os turnos, para evitar excesso de trabalho e a ocorrência erros.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença

— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

COVID-19 and Iranian Medical Students; A Survey on Their Related-Knowledge, Preventive Behaviors and Risk Perception

Arch Iran Med. April 2020;23(4):249-254. doi: 10.34172/aim.2020.06.

- Estudo transversal (26-28 Fevereiro 2020, 1 semana depois do primeiro caso no Irão);
- n=240 estudantes de medicina iranianos; proporção de resposta (67.2%)
- Estagiários (5º/6º ano) e Internos (7º ano)
- Questionário sobre Conhecimento sobre COVID-19 (score ≥75% alto, 50% -75% moderado e ≤50% baixo conhecimento:
 - 3 itens ciência básica/etiologia
 - 2 itens sintomas/ período de incubação
 - 1 item diagnóstico
 - 2 itens transmissão
 - 4 itens prevenção pública
 - 1 itens prevenção dos profissionais
 - 1 item tratamento
 - 1 item encaminhamento de casos suspeitos

Table 1. Differences in Major Variables According to Demographics, Using Mann-Whitney Test (N = 240)

Variables	Characteristic	N0. (%)	Related Knowledge Range 0–100		Preventive Behaviors Range 0–100		Risk Perception Range 2–8	
			Mean ± SD	U	Mean ± SD	U	Mean ± SD	U
Gender	Male	98 (40.8%)	87.13 ± 13.61	6559	91.29 ± 18.44	6561	4.60 ± 1.8	5176**
	Female	142 (59.2%)	85.60 ± 16.57		95.70 ± 12.04		3.72 ± 1.66	
Level of education	Stager	168 (70%)	86.08 ± 15.24	5838	93.75 ± 15.06	6002	4.25 ± 1.78	4994*
	Intern	72 (30%)	86.57 ± 15.92		94.29 ± 15.26		3.68 ± 1.69	
Ward	ER	36 (15%)	90.22 ± 13.16	3262	94.44 ± 13.41	3529	3.44 ± 1.73	2711**
	Non-ER	204 (85%)	85.52 ± 15.70		93.81 ± 15.40		4.19 ± 1.76	
Received education about COVID-19?	Yes	104 (43.3%)	86.82 ± 15.36	6673	94.93 ± 11.93	6932	4.15 ± 1.85	6879
	No	136 (56.7%)	85.77 ± 15.50		93.14 ± 17.11		4.02 ± 1.71	
Source of education*	WHO, CDC, UpToDate	41 (17.1%)	88.60 ± 12.67	293.5	95.83 ± 9.31	339.5	3.95 ± 1.82	347
	National guidelines	18 (7.5%)	79.49 ± 19.26		95.68 ± 13.28		3.72 ± 1.74	
	Both	27 (11.3%)	87.32 ± 14.73		97.12 ± 7.91		4.63 ± 1.88	
	Others	18 (7.5%)	89.32 ± 16.66		88.89 ± 18.28		4.33 ± 1.97	
Years of age	Mean ± SD (range) = 23.67 ± 1.57 (20–30)							

M, mean; SD, standard deviation; U, Mann-Whitney U value; ER, emergency room; WHO, World Health Organization; CDC, Center for Disease Control; COVID-19; corona virus disease 2019.

* Investigated only for those who received COVID-19 education; ** significant at level of $P < 0.01$; * Significant at level of $P < 0.05$.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

COVID-19 and Iranian Medical Students; A Survey on Their Related-Knowledge, Preventive Behaviors and Risk Perception

Arch Iran Med. April 2020;23(4):249-254. doi: 10.34172/aim.2020.06.

Table 2. Level of COVID-19 Related Knowledge

Items (True or False)	Correct Answer Rate (Range 0–100%)
COVID-19 is a respiratory infection caused by a new species of coronavirus family. (T)	95.4%
The first case of COVID-19 was diagnosed in Wuhan, China. (T)	91.7%
The origin of COVID-19 is not clear but it seems that it has been transmitted to human by sea foods, snakes or bats. (T)	82.5%
Its common symptoms are fever, cough and shortness of breath but nausea and diarrhea were reported rarely. (T)	90%
Its incubation period is up to 14 days with a mean of 5 days. (T)	85.4%
It can be diagnosed by PCR test on samples collected from nasopharyngeal and oropharyngeal discharge or from sputum and bronchial washing. (T)	80%
It is transmitted through respiratory droplets such as cough and sneeze. (T)	92.9%
It is transmitted through close contacts with an infected case (especially in family, crowded places and health centers). (T)	89.6%
The disease can be prevented through handwashing and personal hygiene. (T)	93.8%
A medical mask is useful to prevent the spread of respiratory droplets during coughing. (T)	85.5%
The disease can be prevented through no close contacts such as handshakes or kissing, not attending meetings and frequent hand disinfection. (T)	93.8%
All people in society should wear masks. (F)	82.1%
Only during intubation, suction, bronchoscopy and cardiopulmonary resuscitation, you have to wear N95 mask. (T)	79.6%*
The disease can be treated by usual antiviral drugs. (F)	88.3%
If symptoms appear within 14 days from direct contact with a suspected case, the person should inquire at a nearby public health center. (T)	73.8%*
Total	86.96%

Table 4. Risk Perception of COVID-19

Items	Mean ± SD (Possible Range: 1–4)
I may become infected with COVID-19 more easily than others.	2.04 ± 0.96
I am afraid to be infected with COVID-19	2.04 ± 0.97
Total	4.08 ± 1.77 (possible range=2-8)

• **(tabela 2) 79,6% alto, 13,8% moderado e 6,7% possuíam baixo nível de conhecimento**

• **(extra tabela 2) 94.5% reportou ter comportamento preventivo, tais como cancelar reuniões de amigos, evitar sítios públicos, lavar as mãos mais vezes. O item menos frequente (85,6%) foi referente a aumentar a frequência de limpeza de itens que podem ser facilmente tocados com as mãos (maçanetas, superfícies mesa)**

• **Há uma correlação significativamente negativa entre os comportamentos supracitados e a percepção do risco (tabela 4) (rs =-0,128; P <0,05).**



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Internet hospitals help prevent and control the epidemic of COVID-19 in China: a multicenter user profiling study

J Med Internet Res. 2020; doi:10.2196/18908 (published online ahead of print, 3 April 2020)

- **Internet hospital** (ou *hospital da internet*): modalidade de cuidados de saúde em atendimento ambulatorio, prestada através de tecnologias da internet. Com acesso em casa, ou numa clínica local, os pacientes têm uma consulta com médicos localizados em hospitais de topo, numa grande cidade.
J Med Internet Res 2017;19(7):e239. doi:10.2196/jmir.7854
- Na China, os *internet hospitals* foram integrados, pela primeira vez, numa resposta de saúde pública durante a epidemia de COVID-19.
- **Objetivo:** explorar o papel dos *internet hospitals* na prevenção e controlo da epidemia de COVID-19, na China.
- **Recolha de dados:** consultas online relacionadas com a epidemia, realizadas entre 25 janeiro – 25 fevereiro 2020; 30 *internet hospitals* multicêntricos de 11 províncias chinesas fora da região de Hubei.
- Com base nos seguintes critérios: **sintomas associados a COVID-19** (e, em caso afirmativo, sintomas comuns vs. não comuns), **exposição epidemiológica e suspeita de hipocondria**;
- Foram identificados 7 perfis de utilizadores de consultas online em *internet hospitals*: **expostos, hipocondríacos, saudáveis, levemente suspeitos, moderadamente suspeitos, altamente suspeitos e severamente suspeitos.**

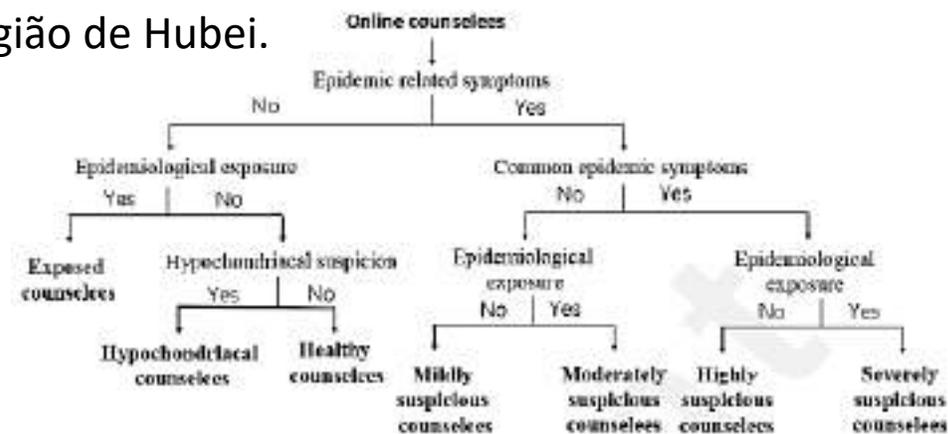


Fig.1. Classificação dos perfis de utilizadores de consultas online em *internet hospitals*.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Internet hospitals help prevent and control the epidemic of COVID-19 in China: a multicenter user profiling study

J Med Internet Res. 2020; doi:10.2196/18908 (published online ahead of print, 3 April 2020)

- **Participantes (counselees): 4913 indivíduos** que não tinham sido previamente admitidos em hospitais físicos (*off-line hospitals*), cujo motivo da consulta era relacionado com COVID-19.
- 58,7% sexo feminino; idade mediana: 28 anos
- **Perfis de utilizadores:** expostos 0,7%; hipocondríacos 3,0%; saudáveis 2,1%; levemente suspeitos 17,4%; moderadamente suspeitos 0,9%; altamente suspeitos 72,3%; severamente suspeitos 3,7%
- **Apresentação de sintomas associados a COVID-19: 94.2%**
 - Sintomas comuns: 76%
febre, tosse, expetoração, mialgia, fadiga
- Na figura 2 é apresentada a distribuição dos sintomas reportados pelos participantes do estudo e dos sintomas de doentes com COVID-19 na China, reportados na literatura.

NEJM. 2020;doi: 10.1056/NEJMoa2002032

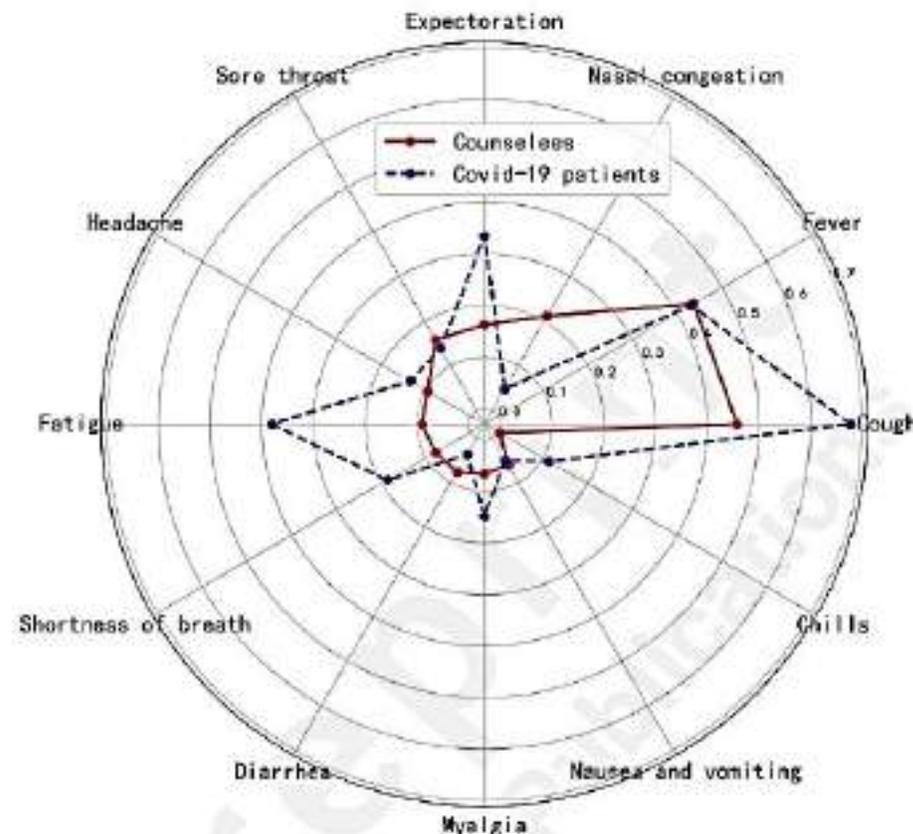


Fig.2. Distribuição dos sintomas de utilizadores de consultas online nos *internet hospitals* e de sintomas de doentes com COVID-19.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Internet hospitals help prevent and control the epidemic of COVID-19 in China: a multicenter user profiling study

J Med Internet Res. 2020; doi:10.2196/18908 (published online ahead of print, 3 April 2020)

- Apenas **3,9%** dos indivíduos participantes receberam recomendação para consulta física (casos mais severos).
- **Fatores de risco para suspeita de hipocondria** (44,1%):
 - Exposição epidemiológica, idade adulta, apresentação de falta de ar, diarreia ou de sintomas não relacionados com COVID-19.
- **Fatores de risco para motivação para consulta física** (17,7%):
 - Severidade da doença, febre, exposição epidemiológica e suspeita de hipocondria.

Papel potencial dos *internet hospitals* na prevenção e controlo da epidemia de COVID-19 (conclusão):

- Prestação de cuidados de saúde essenciais; redução da ocorrência de infeção cruzada nos hospitais físicos; auxílio na triagem epidemiológica.
- Diminuição do pânico social e de comportamentos inadequados de procura de cuidados de saúde; promoção do distanciamento social e melhoria da capacidade de autoproteção da população.

Risk factors for hypochondriacal suspicion

Predictor	N	OR (95%CI)	P Value
Epidemiological exposure	259	7.568(5.316,10.773)	<0.001
Adulthood	4056	1.816(1.520,2.169)	<0.001
Fever	2021	0.655(0.568,0.754)	<0.001
Unrelated symptoms	692	1.509(1.273,1.789)	<0.001
Shortness of breath	365	1.440(1.150,1.803)	0.001
Cough	2118	0.832(0.734,0.943)	0.004
Diarrhea	350	1.272(1.011,1.599)	0.04

Risk factors for offline-visit motivation

Predictor	N	OR (95%CI)	P Value
Hypochondriacal suspicion	2165	4.826(4.068,5.724)	<0.001
Severe illness	190	2.303(1.608,3.300)	<0.001
Fever	2021	1.660(1.410,1.953)	<0.001
Re-attendance	286	0.545(0.371,0.801)	0.002
Epidemiological exposure	259	1.440(1.082,1.918)	0.012

Fig.3. Fatores de risco para suspeita de hipocondria e para motivação para consulta física (offline-visit).



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Reducing hand recontamination of health workers during COVID-19

Infection Control & Hospital Epidemiology, DOI: 10.1017/ice.2020.111

- O artigo chama atenção a um aspecto frequentemente negligenciado na higienização das mãos: a recontaminação. Ou seja, **o risco de tocar em superfícies ou objetos que possam contaminar as mãos após o procedimento de lavagem e higienização, com ou sem luvas.**
- Falhas no cumprimento correto da higienização das mãos podem advir do facto de não lavar/friccionar as mãos no momento correto ou da subsequente recontaminação das mãos ou luvas.
- Os autores citam estudos onde foram identificadas altas taxas de recontaminação das mãos em ambientes hospitalares, não só em países em desenvolvimento, mas também em países desenvolvidos. **Superfícies potencialmente contaminadas e cortinados para privacidade dos pacientes** são alguns dos objetos tocados inadvertidamente pelos profissionais de saúde entre a lavagem das mãos e o início de algum procedimento médico.
- A contaminação de superfícies desempenhou um papel considerável na transmissão de SARS, MERS e na pandemia de influenza nos serviços de saúde. **Evidências atuais sugerem que o vírus SARS-CoV-2 pode sobreviver em superfícies comuns por dias**, mas ainda faltam conclusões substanciais.
- Há que se ter muita atenção ao risco da recontaminação manual e empregar esforços na sua prevenção, **através da capacitação dos profissionais de saúde e reforço da limpeza do ambiente hospitalar.**



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Reducing hand recontamination of health workers during COVID-19

Infection Control & Hospital Epidemiology, DOI: 10.1017/ice.2020.111

- A mudança de comportamento é um ponto chave e precisa ser adaptada e direcionada. Seguem-se os princípios de Michie para mudança de comportamento durante a pandemia do COVID-19:
 - **Modelo mental:** treino e monitorização devem incluir orientações claras para a compreensão dos limites sobre o que os profissionais podem e não podem tocar, especialmente antes de um procedimento asséptico.
 - **Normas sociais:** gestores e equipa devem dar o exemplo quanto à higienização correta das mãos, inclusive evitando a recontaminação. Deve haver a expectativa recíproca de que os protocolos de higienização das mãos sejam seguidos por todos.
 - **Emoção:** A importância da prevenção da recontaminação na segurança dos pacientes e dos profissionais de saúde deve ser claramente enfatizada.
 - **Substituir um comportamento para eliminar o hábito:** Prefira "Mantenha as mãos afastadas das superfícies inseguras" em vez de "Não toque em superfícies inseguras".
 - **Facilite:** Um ambiente amigável que facilite a higienização das mãos e diminua as oportunidades de recontaminação. É importante considerar o fluxo de trabalho para a manipulação dos pacientes, considerando a recolha de equipamentos e a deslocação entre as camas. Lembretes e dicas sobre higienização das mãos devem ser afixados no ambiente para lembrar e desencadear o comportamento.

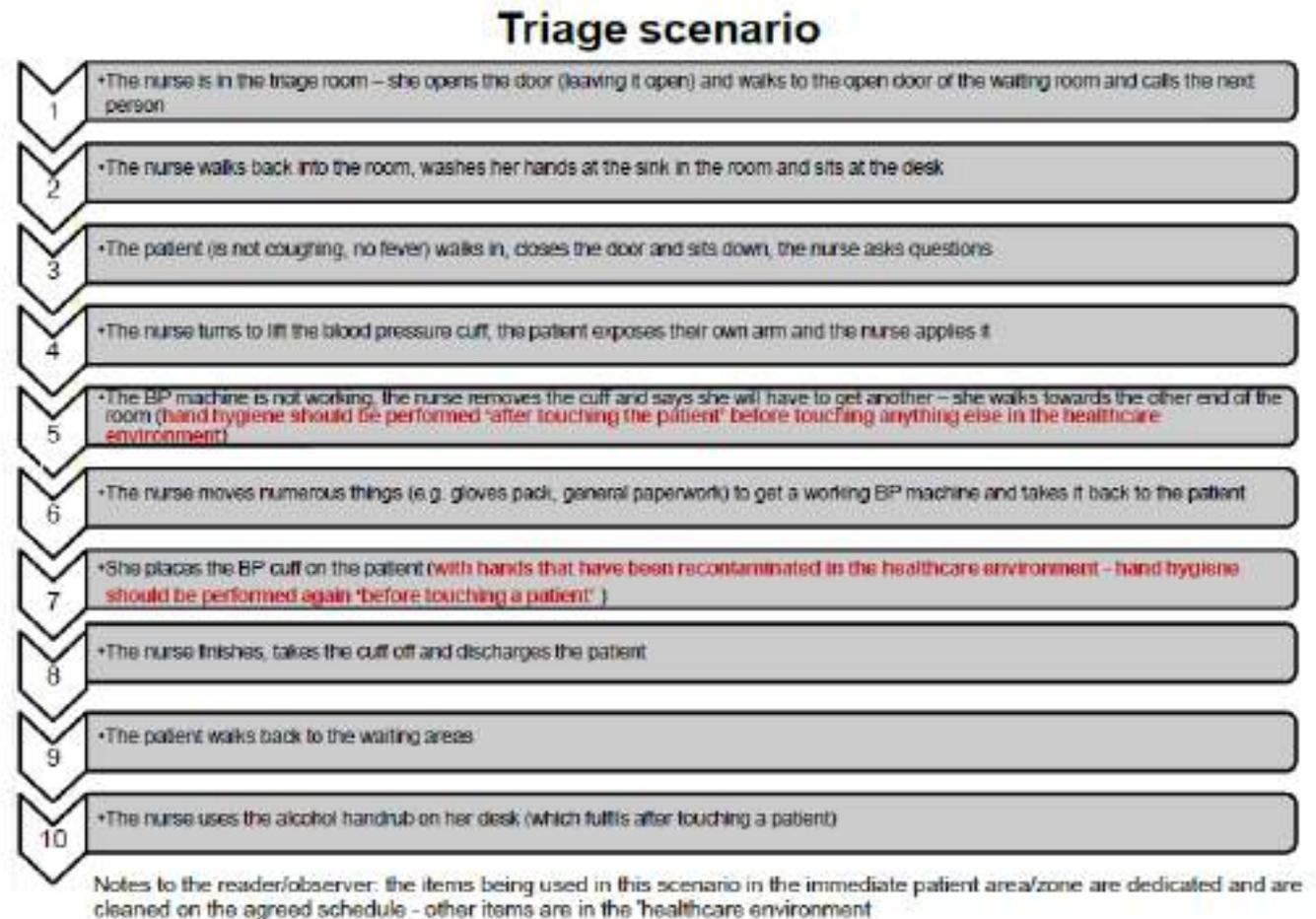


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Reducing hand recontamination of health workers during COVID-19

Infection Control & Hospital Epidemiology, DOI: 10.1017/ice.2020.111

- Figura 1. Exemplo de recontaminação das mãos durante um cenário de triagem





Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020

Emerg Infect Dis. 2020 Apr 10;26(7). doi: 10.3201/eid2607.200885

- **Métodos:** Neste estudo foram testadas amostras de superfície e ar de uma unidade de cuidados intensivos (UCI) e de uma enfermaria geral (*General Ward*) do COVID-19 no Hospital Huoshenshan em Wuhan, China. Os testes foram realizados por PCR quantitativa em tempo real os genes *Open Reading Frame (ORF) 1ab* e proteína da nucleocápside (N) do SARS-CoV-2.
- **Resultados:** A contaminação foi maior em UCI (54/124, 43,5%) do que nas GW (9/114, 7,9%). O vírus encontrava-se majoritariamente no chão (UCI 7/10, 70%; GW 2/13, 15,4%) e objetos frequentemente utilizados pelos profissionais de saúde ou pelos pacientes como: ratos de computador (UCI 6/8, 75%; GW 1/5, 20%), recipientes de lixo (UCI 3/5, 60%; GW 0/8), corrimãos (UCI 6/14, 42,9%; GW 0/12) e maçanetas (só medido nas GW 1/12, 8,3%). Além disso, metade das amostras das solas dos sapatos dos profissionais de saúde da UCI apresentou resultados positivos.
- Nas UCI, os aerossóis carregados de vírus estavam concentrados principalmente próximo e a jusante dos pacientes. No entanto, o risco de exposição também estava presente na área a montante, atingindo uma distância máxima de transmissão do aerossol SARS-CoV-2 de aproximadamente 4m.
- De acordo com os resultados da monitorização de aerossóis, a área de atendimento e tratamento de pacientes foi considerada zona de alto risco, onde a positividade foi de 40,6% (13/32). Como área de baixo risco, foi considerada a área de consultórios médicos, onde a positividade foi de 12,5% (1/8).



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020

Emerg Infect Dis. 2020 Apr 10;26(7). doi: 10.3201/eid2607.200885

- Limitações:
 - 1. Os resultados do teste de ácido nucleico não indicam a quantidade de vírus viáveis.
 - 2. Uma vez que dose infecciosa mínima é desconhecida, a distância de transmissão do aerossol não pode ser estritamente determinada.
- Conclusões/Recomendações:
 - Os profissionais de saúde que trabalham nas UCI devem adotar medidas de proteção mais rígidas.
 - As solas dos sapatos dos profissionais de saúde podem funcionar como transportadoras do vírus. Assim, é recomendável que os profissionais de saúde desinfetem as solas dos sapatos antes de sair de enfermarias contendo pacientes com COVID-19.
 - O isolamento de pessoas no domicílio com suspeita de COVID-19 pode não ser uma boa estratégia de controlo. Os membros da família geralmente não possuem equipamentos de proteção individual e carecem de conhecimento profissional, o que facilmente leva a infeções por grupos familiares.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay.

Clinical Microbiology and Infection. 2020 Apr ; DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.001.

- **Introdução:** Desde o surto da infecção por SARS-CoV-2, os ensaios de Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR) têm desempenhado um papel importante no diagnóstico clínico e na investigação de casos suspeitos. No entanto, este método é demorado, requer instrumentos especializados e, portanto, não são capazes de satisfazer o rápido crescimento atual e a necessidade de testar o grande número de pacientes suspeitos, pacientes assintomáticos e contatos próximos.
- A amplificação isotérmica mediada por loop (Loop-mediated isothermal amplification - LAMP) é um método de amplificação de ácidos nucleicos, visual, rápido, sensível e eficaz. Este método tem sido amplamente aplicado para a detecção diversos vírus como: vírus influenza, MERS-CoV, vírus do Nilo Ocidental, vírus Ebola, vírus Zika, vírus da febre amarela e vários outros patógenos.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay.

Clinical Microbiology and Infection. 2020 Apr ; DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.001.

- **Métodos:** Neste estudo, foi desenvolvida uma análise de transcrição reversa LAMP (RT-LAMP) para detetar SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19.
- Para garantir a estabilidade do teste de deteção, foram alinhados 103 genomas completos de SARS-CoV-2 presentes em 4 bases de dados para confirmar a conservação da sequência selecionada. As regiões conservadas do gene orf1ab (245 bp) e do gene S (216 bp) da SARS-CoV-2 com baixas frequências de mutações foram as sequências alvo.
- Para isso, foram desenhados cinco conjuntos de *primers* específicos para o gene orf1ab (orf1ab-212, orf1ab-4, orf1ab-33, orf1ab-22, e orf1ab-1) e para o gene spike (S-107, S-123, S-67, S-41, e S-61). O conjunto de *primers* orf1ab-4 e S-123 amplificou os genes num menor tempo. Assim, estes dois conjuntos de *primers* foram escolhidos como os *primers* ideais para a deteção de SARS-CoV-2 por RT-LAMP.
- 63°C foi confirmada a temperatura óptima para este método.



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay.

Clinical Microbiology and Infection. 2020 Apr ; DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.001.

- **Resultados:** A sensibilidade do método LAMP foi de 2×10^1 cópias e 2×10^2 cópias por reação com o conjunto *primers* orf1ab-4 e S-123, respetivamente. A sensibilidade para a PCR convencional foi de 2×10^2 cópias e 2×10^3 cópias por reação com o conjunto de *primers* orf1ab-4 e S-123 respetivamente.
- Para observação visual, foi adicionada à mistura no teste RT-LAMP calceína fluorescente. Uma mudança de cor de laranja para verde foi observada a olho nu para reações positivas, e as reações negativas permaneceram laranja.
- O método RT-LAMP não apresentou reatividade cruzada com outros patógenos respiratórios.
- 130 amostras de esfregaços e amostras de líquido de lavagem bronco alveolar obtidas de pacientes com pneumonia e suspeita de infeção por SARS-CoV-2 foram detetadas simultaneamente por RT-LAMP com os dois conjuntos de *primers* (orf1ab-4 and S-123) e por RT-PCR.
- Dos 130 pacientes, 58 foram confirmados como infetados com SARS-CoV-2, enquanto 72 foram negativos. A sensibilidade foi de 100% (IC95% 92,3% - 100%), especificidade 100% (IC95% 93,7% - 100%).



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay.

Clinical Microbiology and Infection. 2020 Apr ; DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.001.

- O novo ensaio RT-LAMP apresentou resultados positivos no tempo médio (DP) de $26,28 \pm 4,48$ min, enquanto o ensaio RT-PCR requer 1-2 h após a preparação do RNA viral.
- **Conclusão:** Comparado com o método RT-PCR, o RT-LAMP é fácil de manusear, não requer pessoal qualificado ou instrumentos especializados. O ensaio visual RT-LAMP pode concluir rapidamente a detecção do vírus dentro de 60 minutos, sendo mais rápido que o ensaio RT-PCR, que exigiu mais de 80 minutos. Além disso, os resultados positivos foram visuais sendo assim mais fáceis de observar.
- **Limitações:** A principal limitação do presente estudo é que o alinhamento foi realizado apenas com os 103 genomas completos de SARS-CoV-2 obtidos de quatro bancos de dados ao desenhar os *primers*. Com a disseminação deste vírus, a precisão deste método de RT-LAMP será afetada pelas mutações que ocorrem na região da sequência de *primers* do gene alvo. Portanto, é necessário monitorizar os locais mutantes do genoma do vírus por sequenciamento do genoma inteiro.