



**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: 18/03/2020 e 19/03/2020

André Silva Pinto

Beatriz Prista Leão

Nuno Rocha Pereira

Paula Meireles

Serviço de Doenças Infecciosas, CHUSJ

ISPUP



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

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial

(International Journal of Antimicrobial Agents; 2020. DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949)

- Ensaio clínico **não randomizado e sem ocultação**, comparando a administração de hidroxicloroquina versus tratamento padrão (suporte) em doentes COVID-19; outcome avaliado neste artigo (com resultados preliminares) é o **clearance virológico**
- Incluídos doentes consecutivos com diagnóstico COVID-19 sendo que num dos hospitais (Marselha) a todos os doentes foi proposto tratamento com **hidroxicloroquina 200 mg tid**, sendo que os que aceitaram foram incluídos no grupo de intervenção. Os que não aceitaram ou tinham critérios de exclusão (alergia ao fármaco, retinopatia, deficiência de G6PD, prolongamento de QT) e os doentes de outros hospitais da área foram incluídos no grupo de controlo
- **Outcome primário: clearance virológico aos 6 dias**
- Incluídos 26 doentes no grupo de intervenção e 16 doentes no grupo controlo
 - 6 doentes no grupo de intervenção foram excluídos da análise por não terem realizado a avaliação 6.º dia (3 transferidos para UCI, 1 morte em D3, 1 abandonou hospital em D3, 1 abandonou tratamento por náuseas em D3)
 - **Analisados 20 doentes no grupo de intervenção e 16 no grupo controlo**



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

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial (International Journal of Antimicrobial Agents; 2020. DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949)

- Grupos de intervenção e controlo sem diferenças significativas pré-alocação, excepto na idade sendo os doentes do grupo de intervenção mais velhos (51,2 Vs 37,3 anos)
- No grupo de intervenção, estabelecido à posteriori subgrupo dos que realizaram em simultâneo tratamento com hidroxiclороquina e azitromicina
- **Resultados**
 - **Clearance virológico aos 6 dias:**
 - 70% no grupo de intervenção Vs 12,5% no grupo controlo
 - **100 % no subgrupo hidroxiclороquina e azitromicina (Vs 57,1% no subgrupo com apenas hidroxiclороquina)**

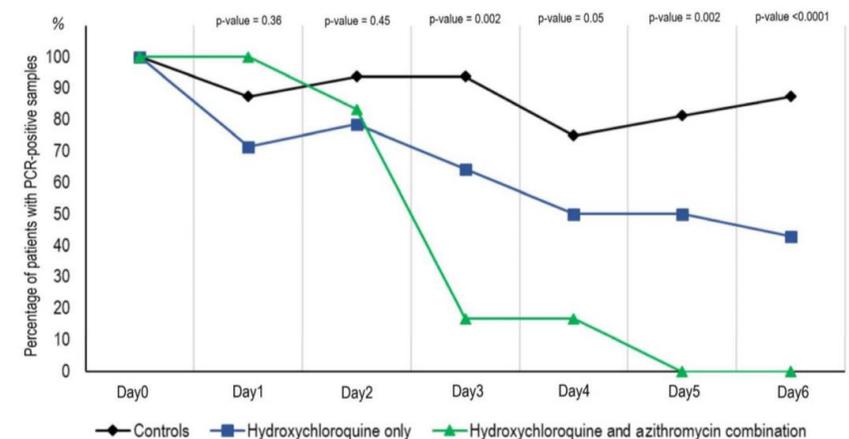
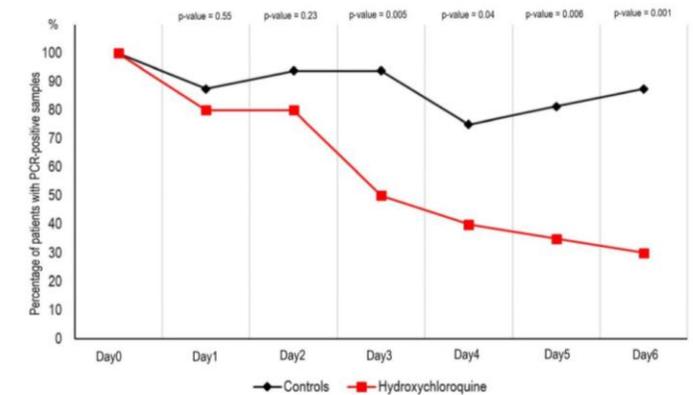


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial

(International Journal of Antimicrobial Agents; 2020. DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949)

- Autores reconhecem as limitações do estudo mas consideram os resultados tão importantes e evidentes que decidiram fazer esta publicação evidente
- Não são dados outcomes clínicos mas mesmo o aumento do clearance virológico poderá ser importante no controlo da disseminação do SARS-CoV-2
- Resultados da associação com azitromicina já seriam expectáveis atendendo a evidência prévia in vitro de que este antimicrobiano pode ter efeito por exemplo sobre o vírus Zika ou Ébola





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

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 (NEJM; 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282)

- Ensaio clínico **randomizado mas sem ocultação**
 - Critérios de inclusão: >18 anos, com COVID-19, pneumonia documentada em imagiologia e SatO₂ < 94% (ou ratio PaO₂/FiO₂ < 300)
 - Critérios de exclusão: gravidez ou aleitamento, decisão do médico responsável de que o tratamento não era no interesse do doente, presença de condição que não permitisse cumprimento do protocolo, alergia ou hipersensibilidade a lopinavir/ritonavir (LPV/r), doença hepática grave, utilização de medicação com interações com LPV/r, infecção VIH
 - Alocação estratificada por gravidade
 - Grupo de intervenção: LPV/r (14 dias) + tratamento habitual; Grupo de controlo: tratamento habitual (**não foi utilizado placebo**)
 - Zangafalhos faríngeas para deteção de SARS-CoV-2 em D1 (antes de iniciar LPV/r), D5, D10, D14, D21 e D28
- **Outcome primário** -tempo até melhoria de pelo menos dois pontos na seguinte escala (desde a randomização):
 1. Não hospitalizado e com retorno à atividade normal
 2. Não hospitalizado mas incapaz de voltar à atividade normal
 3. Hospitalizado, sem necessidade de oxigénio suplementar
 4. Hospitalizado, com necessidade de oxigénio suplementar
 5. Hospitalizado, com necessidade de oxigénio nasal de alto fluxo e/ou ventilação mecânica não invasiva
 6. Hospitalizado, com necessidade de ventilação mecânica invasiva e/ou ECMO



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

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 (NEJM; 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282)

- Outros outcomes analisados:
 - Estado clínico (de acordo com a escala anterior) nos dias 7 e 14
 - Mortalidade ao D28
 - Duração de ventilação mecânica invasiva
 - Duração de internamento
 - Tempo até morte
 - Proporção com RNA SARS-CoV-2 detectável e AUC do título de RNA
 - Efeitos adversos
- Cálculo tamanho amostral: 160 doentes (mas porque atingiram rapidamente esse número continuaram a incluir até decidirem suspender recrutamento por aparecimento de novo fármaco – remdesivir)
- Análise por intenção de tratar (de acordo com randomização) e intenção de tratar modificada (excluídos os doentes que morreram antes de qualquer toma de LPV/r)

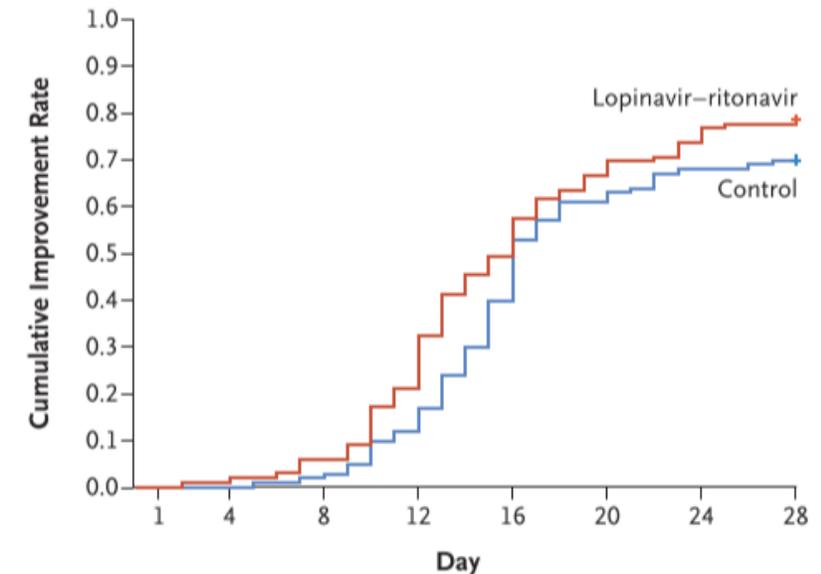


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 (NEJM; 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282)

• Resultados:

- 199 doentes randomizados (99 para LPV/r e 100 para grupo de controlo)
- 94 submetidos efetivamente a tratamento com LPV/r (3 mortes antes de iniciar tratamento e 2 em que médico responsável não prescreveu LPV/r)
- Idade mediana de 58 anos; 60,3%
- Características iniciais semelhantes entre grupos, excepto na carga vírica de SARS-CoV-2 que era superior no grupo LPV/r
- **Outcome primário: sem diferenças entre grupo LPV/r e controlo**



No. at Risk	
Lopinavir-ritonavir	99 98 93 78 50 33 26 22
Control	100 100 98 88 60 39 32 30

Figure 2. Time to Clinical Improvement in the Intention-to-Treat Population.



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

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 (NEJM; 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282)

• Resultados (cont.):

- Na análise por intenção de tratar modificada o tempo mediano até melhoria clínico foi inferior no grupo LPV/r (15 Vs 16 dias)
- Subgrupo de doentes que iniciaram LPV/r antes dos 12 dias após início de sintomas apresentou menor tempo até melhoria clínica
- Mortalidade 28 dias: 19,2% LPV/r Vs 25,0% controlo (diferença estatisticamente não significativa)
- Duração de internamento em UCI menor no grupo LPV/r (6 Vs 11 dias)
- Duração de internamento menor no grupo LPV/r (12 Vs 14 dias; mas com IC 95% para a diferença a incluir o 0)
- Proporção de doentes com melhoria em D14 superior no grupo LPV/r (45,5% Vs 30,0%)
- Cargas víricas de RNA do SARS-CoV-2 ao longo do tempo semelhantes nos dois grupos
- Proporção de doentes com RNA SARS-CoV-2 detetável em cada um dos pontos semelhante nos dois grupos
- Efeitos adversos sobreponíveis nos dois grupos



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

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 (NEJM; 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282)

- **Em resumo:**

- Utilização de LPV/r não se associou a melhoria clínica mais rápida nem a menor mortalidade quando comparada com tratamento padrão
- Mortalidade global neste estudo (22,1%) superior à reportada em séries de doentes hospitalizados (11 a 14,5%)
- Análise post-hoc no subgrupo dos doentes randomizados antes dos 12 dias de sintomas mostrou menor tempo até melhoria clínica e mortalidade no grupo LPV/r. Sugere que a utilização de LPV/r para ter benefício deve ser precoce
- Utilização de LPV/r não conduziu a diminuição das cargas víricas de RNA do SARS-CoV-2 nem aumentou a proporção de doentes com clearance virológico no final do follow-up



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

Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China (Pediatrics. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702)

- Estudo retrospectivo da epidemiologia da população pediátrica (< 18 anos) com COVID-19 reportadas na China
- Gravidade estratificada em 5 grupos:
 - 1. Infecção assintomática (apenas pesquisa SARS-CoV-2 positiva)
 - 2. Infecção ligeira (sintomas trato respiratório superior, gerais ou digestivos; sem evidência de pneumonia)
 - 3. Infecção moderada (pneumonia mas sem hipoxemia)
 - 4. Infecção grave (pneumonia com hipoxemia)
 - 5. Infecção crítica (ARDS, falência respiratória, choque, encefalopatia, miocardite ou insuficiência cardíaca, disfunção da coagulação ou lesão renal aguda)
- Incluídos 2143 doentes reportados como COVID-19
 - **731 (34,1%) com confirmação laboratorial**



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

Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China (Pediatrics. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702)

- Idade mediana 7 anos (IQR 2-13)
- 56,6% do sexo masculino
- Mediana de tempo de sintomas até diagnóstico: 2 dias
- **Gravidade do quadro clínico (entre parêntesis apenas os com confirmação laboratorial)**
 - Assintomático – 4,4% (**12,9%**)
 - Ligeiro – 50,9% (**43,1%**)
 - Moderado – 38,8% (**41,0%**)
 - Grave – 5,2% (**2,5%**)
 - Crítico – 0,6% (**0,4%**)
- **Proporção de casos com quadro clínico grave ou crítico variável com a idade:**
 - < 1 ano: 10,6%
 - 1-5 anos: 7,3%
 - 6 -10 anos: 4,2%
 - 11 – 15 anos: 4,1%
 - > 16 anos: 3,0%



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

Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China (Pediatrics. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702)

- Menor proporção de casos graves e críticos do que nas séries de doentes adultos
- Maior proporção de casos graves ou críticos nos casos suspeitos do que nos confirmados >> possibilidade de outras etiologias (RSV)??
- Explicações possíveis:
 - Imaturidade do receptor ACE2
 - Imaturidade do sistema imune (questionável atendendo à maior proporção de casos graves e críticos nas crianças de menor idade)
 - Maior frequência de infecções respiratórias nas crianças poderá levar a maiores níveis de anticorpos
 - Menor exposição ambiental



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

Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr;5(4):335-337. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.

- SARS (surto de 2003):
 - Diarreia em 16-73% dos doentes. Detecção progressiva do RNA vírico nas fezes a partir do 5º dia, com pico ao 11º dia e persistindo, em alguns doentes, até depois dos 30 dias de doença.
 - Detectado em águas residuais hospitalares, persistindo partículas infecciosas até 14 dias a 4°C e até 2 dias a 20°C
- MERS (surto de 2012):
 - ¼ dos doentes tinha queixas GI como diarreia ou dor abdominal. RNA vírico detectável nas fezes de 14,6% dos doentes.
- SARS-CoV-2:
 - 2-10% dos doentes têm sintomas gastrointestinais, como diarreia, dor abdominal (mais frequente em doentes admitidos em UCI) e vômitos, mais frequentemente 1-2 dias antes do início dos sintomas respiratórios
 - Foi detectado nas fezes de um doente dos EUA
- Embora não tenhamos ainda dados, considerando a evidência de excreção fecal do SARS-CoV e do MERS-CoV e a sua viabilidade em determinadas condições que facilitam a transmissão fecal-oral, **é plausível que o SARS-CoV-2 também seja transmissível por esta via**
- É importante reforçar os cuidados de prevenção da transmissão da doença, considerando também esta via



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

Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China

Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020 Mar 17;CIRCOUTCOMES120006631. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631

- *Research letter*
- Avaliação do impacto do surto de COVID-19 no tratamento dos doentes com SCA com supradesnivelamento de ST
- Comparados os tempos de procura de cuidados de saúde e de resposta em 7 doentes avaliados em Janeiro e Fevereiro de 2020, com as médias de 2018 e 2019
 - Os doentes procuram cuidados de saúde mais tarde
 - O tempo de resposta no hospital (porta – laboratório de hemodinâmica e laboratório de hemodinâmica – tratamento) também é maior
- Além da resposta ao surto, é importante encontrar estratégias para manter uma capacidade de resposta adequada às necessidades de saúde não relacionadas com o surto

Table. Time Components of STEMI Care Before and After COVID-19 Outbreak

	Since Late January 2020 (N=7; 6 out of 7 Presented During Office Hours)	2018–2019, During Office Hours (N=48)	2018–2019, During Non–Office Hours (N=60)
Symptom onset to first medical contact	318 (75–458)	82.5 (32.5–195)	91.5 (35.25–232.75)
Door to device	110 (93–142)	84.5 (65.25–109.75)	129 (106–159)
Cath lab arrival to device	33 (21–37)	20.5 (16–27.75)	24 (18–30)

Results presented as median (interquartile range) in minutes. Office hours: 8 AM to 8 PM, weekdays excluding public holiday. COVID-19 indicates coronavirus disease 2019; and STEMI, ST-segment–elevation myocardial infarction.



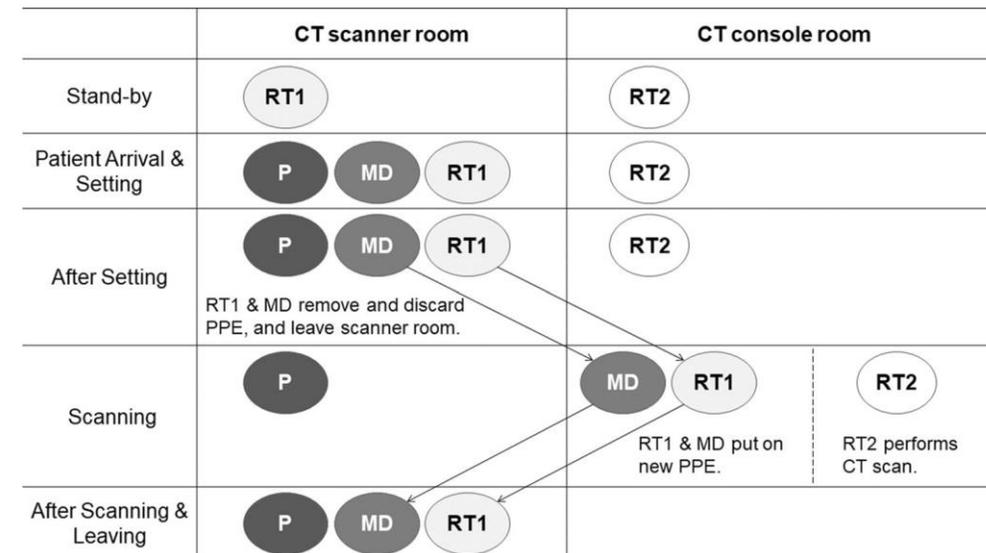
Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

COVID-19 pneumonia: infection control protocol inside computed tomography suites

Jpn J Radiol. 2020 Mar 17. doi: 10.1007/s11604-020-00948-y.

- Alta taxa de transmissão nosocomial, com estimativas em alguns estudos de até 41,3%
- Protocolo proposto, em uso no Yokohama City University Hospital, Yokohama, Japão:
 - 2 técnicos de radiologia (RT)
 - Um utiliza EPI (viseira, respirador N95, touca, luvas, bata impermeável e cobre-sapatos) e coloca o doente na plataforma de TC
 - O outro técnico o outro técnico opera a consola de TC
- Idealmente, os TC dos doentes com COVID-19 confirmado ou suspeito devem ser feitos nos últimos tempos de agendamento

1. O RT-1, equipado, aguarda a entrada do doente
2. O doente (P) e o médico assistente (MD) entram na cabine de TC
3. O RT-1 e o MD colocam o doente na plataforma de TC
4. O RT-1 e o MD descartam o EPI contaminado dentro da sala de TC e higienizam as mãos
5. O RT-1 e o MD saem da sala para a realização do exame
6. RT-2 realiza o exame, enquanto RT-1 e MD colocam novo EPI
7. Após o exame, RT-1 e MD voltam a entrar na sala de TC e transferem o doente
8. O doente e o MD abandonam a sala
9. Higienização da plataforma de TC e da sala
10. Encerramento da sala de TC durante 1h, com ventilação para renovação do ar





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

SARS-CoV-2 Infection in Children

N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073

- Carta ao editor
- Numa revisão de 72.314 casos pelos CDC China, <1% dos casos eram crianças com menos de 10 anos
- Revisão dos casos de 1391 crianças avaliadas e testadas de 28/01 a 26/02, no Wuhan Children's Hospital (*outcomes* até 08/03/2020)
- 171 casos (12,3%) confirmados de COVID-19
 - Idade mediana: 6,7 anos
 - Sinais e sintomas comuns: febre em algum momento da doença (41,5%), tosse e eritema faríngeo
 - Ausência de sintomas e de evidência radiológica de pneumonia: 27 doentes (15,8%)
 - Evidência radiológica de pneumonia, sem quaisquer sintomas de infecção: 12 doentes (7%)
 - Admissão em UCI: 3 doentes, todos com comorbilidades (hidronefrose, leucemia sob QT de manutenção, intussuscepção)
 - Linfopenia (<1.2x10⁹/L): 6 doentes (3,5%)
- A maioria das crianças tem, aparentemente, um quadro clínico ligeiro e infecções assintomáticas não são incomuns



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

Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis

AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 18;1-6. doi: 10.2214/AJR.20.23072.

- Case-series de 15 doentes grávidas com pneumonia por SARS-CoV-2
- 11 doentes tiveram parto bem sucedido (10 cesarianas, 1 parto vaginal) e 4 ainda estavam grávidas no final do estudo (3 no 2ºT e 1 no 3ºT)
- Não houve casos de asfixia ou morte neonatal, nados-mortos ou abortamento. Todos os RN tiveram Apgar ≥ 8 .
- Sintomas e achados mais comuns: febre (13/15), tosse (9/15), linfopenia (12/15)
- TC: opacidades em vidro despolido precocemente \rightarrow evolução com padrão “crazy-paving” e consolidações
- Foi realizado TC torácico antes e depois do parto, sem alterações
- A gravidez e o parto não afectaram a evolução da doença: todas as doentes tiveram doença ligeira e evolução favorável. Nenhuma doente foi tratada com anti-víricos.
- Apesar de, com o H1N1 e com o SARS, a gravidez representar um factor de risco para doença grave/crítica, vários estudos referem que as grávidas com COVID-19 têm evolução semelhante à restante população adulta



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

Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review

Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 Mar 17. doi: 10.1002/uog.22014.

- Revisão de 32 case-reports e case-series, incluindo 32 mulheres grávidas com COVID-19 e 30 recém-nascidos (1 par de gêmeos; 3 gravidezes ainda em curso)
 - 7 doentes (22%) assintomáticas
 - 2 doentes (6%) admitidas em UCI, 1 delas com ECMO
 - Não houve mortes maternas
 - 27/29 partos por cesariana, 2/29 por parto vaginal
 - 15 partos pré-termo (47%)
 - Houve um nado-morto e uma morte neonatal
 - Não houve transmissão vertical de SARS-CoV-2 (0/25)
- A COVID-19 associou-se a morbidade importante em 2 casos, ambos a requerer internamento em UCI
- 47% destas doentes internadas teve parto pré-termo, o que pode representar uma sobrecarga importante para o sistema de saúde num cenário de



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

Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy: Information for healthcare professionals

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, Royal College of Midwives, Royal College of Paediatrics and ChildHealth, Royal College of Anaesthetists

- Orientações do *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* para grávidas com COVID-19 suspeito ou confirmado
- Sempre que possível, os cuidados durante o parto devem ser prestados telefonicamente ou por outra via não presencial
- Quando admitida na maternidade, deve ficar em isolamento num quarto individual. Os procedimentos de **vigilância materna e fetal** devem ser os habituais, incluindo na equipa prestadora de cuidados um especialista de Infeciologia ou de outra área médica.
- Os **exames radiológicos** necessários deverão ser feitos tal como na restante população adulta, protegendo, tanto quanto possível, o feto da exposição a radiação
- A **monitorização fetal** deve ser decidida caso a caso e a decisão sobre a necessidade de parto deve ser tomada da forma habitual (como nas grávidas sem COVID-19). Como nas restantes situações, a prioridade deve ser a estabilidade da mãe.
- **Não há evidência de transmissão vertical de SARS-CoV-2** (os autores consideram que, até 17/03/2020, os *case-reports* que o referem são baseados em informação incorrecta)
- A menos que a doença respiratória requeira parto urgente, **não há evidência para favorecer um tipo de parto** em detrimento de outro, à excepção do parto na água, que é desaconselhado uma vez que não é possível o uso de EPI pelos profissionais de saúde
- Não há evidência de que o uso de **corticosteroides para maturação pulmonar** sejam prejudiciais para a mãe no contexto de COVID-19 e devem ser dados, se indicados



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

Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy: Information for healthcare professionals

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, Royal College of Midwives, Royal College of Paediatrics and ChildHealth, Royal College of Anaesthetists

- **Durante o parto:**
 - Deverá estar presente o menor número de profissionais de saúde possível/necessário, todos equipados com EPI
 - Caso a grávida desenvolva sinais de sépsis, proceder à investigação habitual, considerando COVID-19 como possível causa do quadro
 - Manter SatO₂ >94%
 - Dada a taxa de complicações fetais reportada em alguns estudos chineses, recomenda-se vigilância fetal electrónica continua
 - Em caso de cansaço ou hipoxia materna, a decisão de encurtar o trabalho de parto deve ser feita caso a caso
 - Procedimentos electivos: agendar para ultimo tempo. Procedimentos não electivos: realizar num B.O. diferente, sempre que possível.
 - Pelo risco de ARDS, se sintomas de COVID-19 moderados a graves, é necessária monitorização apertada do balanço hídrico, que deve ser neutro
- **É desaconselhada a separação da mãe e do bebé** (recomendada na China, 14 dias), a menos que necessária por instabilidade de um dos dois
- **Não é desaconselhado o aleitamento materno:** apesar de haver pouca evidência, não parece haver vírus no leite materno e, na opinião dos autores, os benefícios são superiores aos riscos
- Caso a mãe deseje amamentar, recomenda-se:
 - Lavar as mãos antes de tocar no bebé, bomba de leite ou biberons
 - Evitar tossir ou espirrar durante a amamentação
 - Ponderar usar máscara cirúrgica durante a amamentação
 - Limpeza cuidadosa do material utilizado após o uso
 - Ponderar pedir a alguém que dê o biberon ao bebé com leite materno extraído por bomba



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

Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020

Euro Surveill. 2020;25(10):pii=2000191. <https://doi.org/10.2807/1560-7917>.

- Face à incerteza sobre a potencial infectividade de casos recuperados, mesmo após quarentena de 14 dias, os autores implementaram um programa de vigilância em profissionais de saúde infectados, após a alta hospitalar
- 62 médicos diagnosticados por zangado da orofaringe. Todos foram internados.
- Critérios para alta:
 - Apirexia por ≥ 3 dias
 - Melhoria clara dos sintomas respiratórios
 - Melhoria das alterações radiológicas (em Rx ou TC torácico)
 - 2 pesquisas de SARS-CoV-2 consecutivas negativas, com ≥ 24 h de intervalo
- Após a alta, todos os casos fizeram quarentena ≥ 14 dias, mantiveram vigilância e fizeram zangado da orofaringe dia sim, dia não, pelo menos 5 vezes

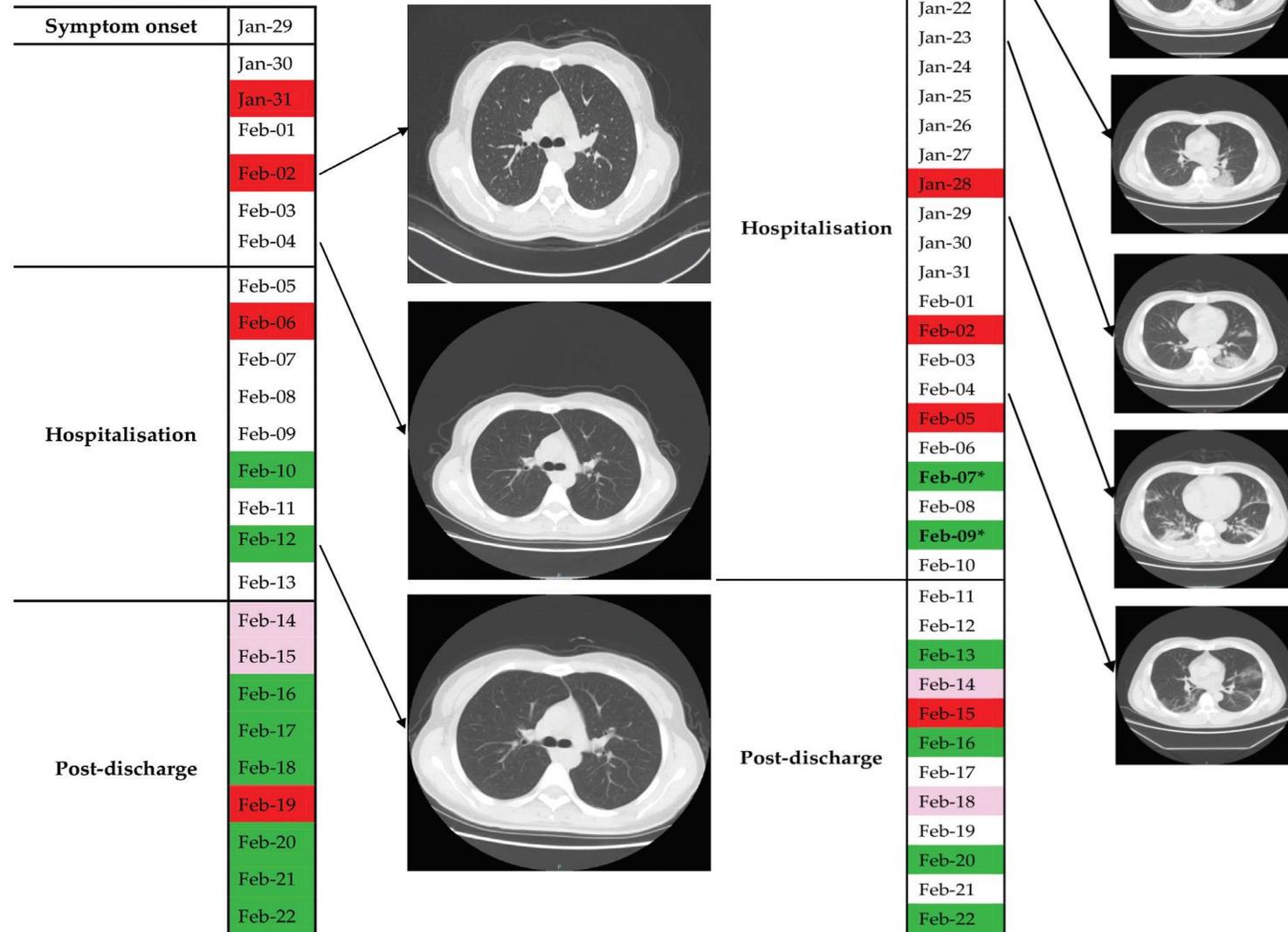


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020

Euro Surveill. 2020;25(10):pii=2000191. <https://doi.org/10.2807/1560-7917>.

- **Em 2 casos o teste voltou a positivo** (1 positivo e 2 fracos positivos em cada caso), sem manifestações clínicas associadas.
- O sistema imunitário pode levar alguns dias a eliminar completamente o vírus e seus resíduos.
- Uma pequena proporção dos doentes pode ter vírus detetável após a alta. O significado deste achado necessita de mais investigação.
- Não indica necessariamente que o doente é contagioso, mas pode indicar risco tanto de transmissão como de recorrência da doença, em caso de déficit de imunidade.



Vermelho: zaratogaa positiva. Cor-de-rosa: zaratogaa fracamente positiva. Verde: zaratogaa negativa.



Safe patient transport for COVID-19

Crit Care. 2020 Mar 18;24(1):94. doi: 10.1186/s13054-020-2828-4.

- Carta ao editor.
- Por vários motivos, os doentes com COVID-19 podem necessitar de transporte intra- e inter-hospitalar
- Isto pode representar um desafio tanto a nível de controlo de infeção, como de gestão do doente, em caso de agravamento durante o transporte
- Os autores propõe um conjunto de estratégias pré-definidas para minimizar os riscos associados ao transporte destes doentes

	Intra-hospital transport	Inter-hospital transport
	Transport from EMD to GW or ICU; transport from GW to ICU	Transport for radiology scans For advanced ICU services, e.g. ECMO
Patient safety	<ul style="list-style-type: none"> • Early transfer of deteriorating cases to ICU 	<ul style="list-style-type: none"> • To minimise need for scans, e.g. using bedside ultrasound • Early transfer of deteriorating cases • Clear thresholds for transfer and workflows for non-ECMO centres
Safety of HCW and transport staff	<ul style="list-style-type: none"> • For deteriorating patients, to assess the need for intubation prior to transport • To be accompanied by at least a doctor and a nurse who are able to handle emergencies during transport • Continuous monitoring of parameters (blood pressure, pulse rate, pulse oximetry) • Continuous end-tidal CO₂ monitoring in intubated patients • Transport monitor should be equipped with defibrillation function or else a separate defibrillator is needed 	<ul style="list-style-type: none"> • All transport staff should be mask-fitted for N95 respirators and trained to use PAPRs • All transport staff to don full PPE and PAPRs prior to transport • To bring along spare battery packs for PAPRs • To add on HEPA filters to endotracheal tubes if bagging is required via BVM • To add on HEPA filters to expiratory limbs of the breathing circuits for ventilators • Minimise endotracheal tube disconnections during transport • To wind down ambulance windows if possible
Bystander safety	<ul style="list-style-type: none"> • All transport staff should be mask-fitted for N95 respirators • All transport staff to don full PPE prior to transport • To put on surgical mask for patient during transport • To avoid using open breathing circuits, or high-flow nasal oxygenation and non-invasive positive pressure during transport • To add on HEPA filters to endotracheal tubes if bagging is required via BVM • To add on HEPA filters to expiratory limbs of the breathing circuits for ventilators • Avoid unnecessary breathing circuit disconnection during transport • Scans to be performed at the end of the day if possible, to allow for terminal cleaning of radiology 	<ul style="list-style-type: none"> • To use a pre-planned dedicated transport route to each destination • Security team to lead and ensure clearance of bystanders for the entire designated route ahead of transport team. Security team should wear surgical masks
Rescue and contingency plans during transport	<ul style="list-style-type: none"> • To assess the need for intubation prior to transport. Intubation is best done in ICU under controlled settings with the intubating physician wearing PPE and using a PAPR • Prepare transport equipment and drugs in anticipation of medical emergencies, such as sudden cardiovascular collapse or hypotension • Gentle bagging by BVM to reduce aerosolization in the event of worsening hypoxemia. BVM should be fitted with HEPA filter 	<ul style="list-style-type: none"> • To assess the need for intubation prior to transport. Intubation is best done in ICU under controlled settings with the intubating physician wearing PPE and using a PAPR • Prepare transport equipment and drugs in anticipation of medical emergencies, such as sudden cardiovascular collapse or hypotension • Gentle bagging by BVM to reduce aerosolization in the event of worsening hypoxemia. BVM should be fitted with HEPA filter
Post-transport decontamination	<ul style="list-style-type: none"> • Dedicated housekeeping team in PPE to perform terminal cleaning of dedicated route and elevator right after transport • Staff to doff PPE appropriately after transport 	<ul style="list-style-type: none"> • Dedicated housekeeping team in PPE to perform terminal cleaning of dedicated route and elevator right after transport • Staff to doff PAPRs and PPE at destination after transport • PAPRs to be wiped down and disinfected using alcohol wipes • Staff to don new PPE for the return journey prior to embarking on the same ambulance • Staff to doff PPE in the nearest clinical area, for example ambulance bay, upon arrival • Terminal cleaning of ambulance upon arrival when back at primary hospital



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

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.

JAMA. 2020 Mar 17. doi: 10.1001/jama.2020.4344

JAMA Infographic

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy

Data as of March 15, 2020

22 512

cases of COVID-19

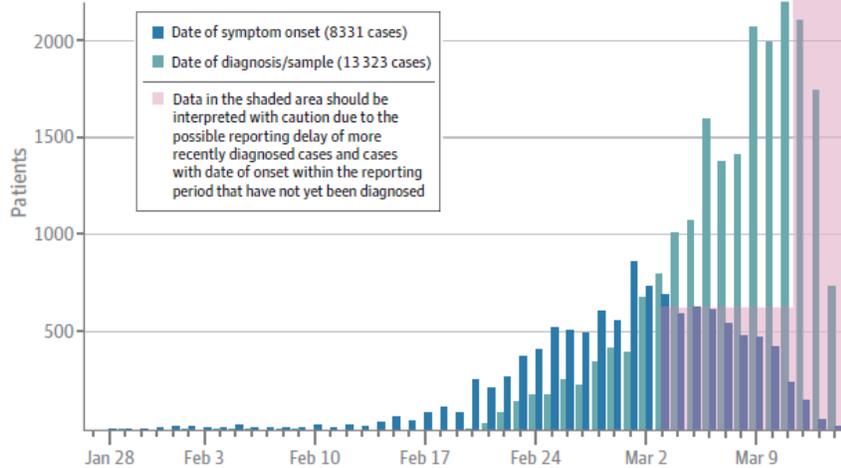
2026

cases of COVID-19 among health care workers

1625

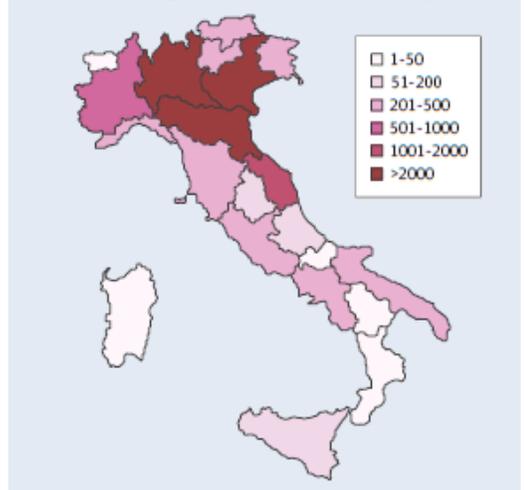
deaths

Timeline of COVID-19 symptom onset and diagnosis in 2020

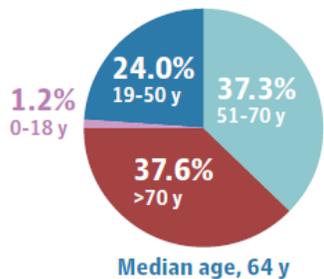


Age, y	Deaths, No. (% of total)	Case-fatality rate, %
0-9	0	0
10-19	0	0
20-29	0	0
30-39	4 (0.25)	0.3
40-49	10 (0.62)	0.4
50-59	43 (2.65)	1.0
60-69	139 (8.55)	3.5
70-79	578 (35.57)	12.5
80-89	694 (42.71)	19.7
≥90	156 (9.6)	22.7
Not reported	1 (0.06)	0.6
Total	1625 (100)	7.2

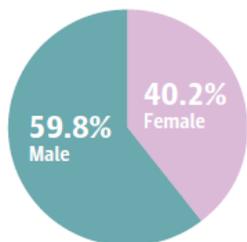
Cases by region/province of diagnosis



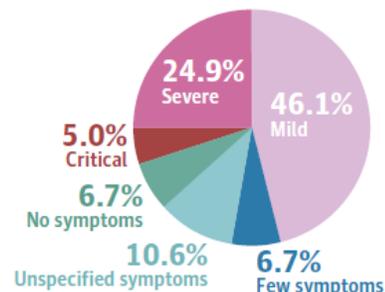
Cases by age range



Cases by sex



Cases by severity



Authors: Edward Livingston, MD;
Karen Bucher, MA, CMI

Sources: Adapted from the COVID-19 Task Force of the Department of Infectious Diseases and the IT Service Istituto Superiore di Sanità. <https://www.iss.it/infografiche>
Please cite as: JAMA. Published online March 17, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4344



JAMA Network



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

Facing Covid-19 in Italy - Ethics, Logistics, and Therapeutics on the Epidemic's Front Line

N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMp2005492.

- Artigo de síntese da crise em Itália (3,2 camas de hospital/1000 habitantes), com testemunhos de 3 médicos italianos
- Admissão de cerca de 60-90 doentes/dia com sintomas sugestivos de COVID-19
- Cancelamento de cirurgias electivas, adiamento de procedimentos semi-electivos. → **Blocos operatórios transformados em UCI improvisadas.**
- **Doentes internados nos corredores e áreas administrativas, alguns deles com VNI**
- **Dificuldade em proteger doentes internados por outros motivos e profissionais de saúde de todas as classes da transmissão nosocomial de SARS-CoV-2.** Percepção de maior risco nas actividades que não implicam contacto directo com doentes com COVID-19 (com os quais usam EPI): uso de computadores, de elevadores, avaliação de doentes de ambulatório, refeições, ...
- **Médicos de diferentes faixas etárias têm risco diferente:** mais médicos jovens na linha da frente
- Escassez de ventiladores + doentes ventilados por longos períodos (frequentemente 15-20 dias, com desmame ventilatório lento)
- **Gestão de recursos num sistema sem capacidade de resposta à demanda:** prioridade para doentes com maior probabilidade de sobreviver, triagem com base na idade e comorbilidades (estabelecimento e redefinição de *cut-off* etário para admissão para VMI, p.ex. 75 anos) – “*We have to decide who must die and whom we shall keep alive.*”
- **Princípios para gestão de recursos:**
 - Separar equipas que prestam cuidados das que fazem as decisões de alocação de recursos (que doentes ventilar ou não, p.ex.) – “Triage officer”: toma as decisões apoiado por uma equipa de experts em cuidados respiratórios e comunica-as à equipa prestadora de cuidados
 - As decisões devem ser revistas frequentemente por comité de monitorização centralizado (*state-level*)
 - O algoritmo de triagem deve ser revisto frequentemente, com a evolução do conhecimento sobre a doença
- **“The best outcome of this pandemic would be being accused of having overprepared.”**



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

Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists

BMJ. 2020 Mar 17;368:m1086. doi: 10.1136/bmj.m1086.

- **Artigo com algumas citações de médicos e cientistas, sem referências para confronto**
- “There was good evidence that prolonged illness or the complications of respiratory infections may be more common when NSAIDs are used—both respiratory or septic complications and cardiovascular complications. ... The finding in two randomised trials that advice to use ibuprofen results in more severe illness or complications helps confirm that the association seen in observational studies is indeed likely to be causal. Advice to use paracetamol is also less likely to result in complications.” (Paul Little, professor of primary care research at the University of Southampton)
- “Ibuprofen’s anti-inflammatory properties could “dampen down” the immune system, which could slow the recovery process.” “Based on similarities between SARS-CoV-2 and SARS I, it is likely that covid-19 reduces a key enzyme that part regulates the water and salt concentration in the blood and could contribute to the pneumonia seen in extreme cases. ... Ibuprofen aggravates this, while paracetamol does not.” (Ian Jones, professor of virology at the University of Reading)
- “For covid-19, research is needed into the effects of specific NSAIDs among people with different underlying health conditions. In the meantime, for treating symptoms such as fever and sore throat, it seems sensible to stick to paracetamol as first choice.” (Charlotte Warren-Gash, associate professor of epidemiology at the London School of Hygiene and Tropical Medicine)



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

Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19

J Travel Med. 2020 Mar 18. pii: taaa041. doi: 10.1093/jtm/taaa041.

- A infusão endovenosa de IECA ou ARA em animais experimentais leva a um aumento dos receptores da ECA2 na circulação cardiopulmonar, pelo que se assume que o mesmo se passe com os doentes tratados cronicamente com IECA ou ARA
- O receptor da ECA2 serve de receptor celular para a proteína spike (S) dos betacoronavirus, nomeadamente no tracto respiratório inferior
- Os autores colocam a hipótese de, considerando um eventual aumento da expressão de receptores de ECA2 no tracto respiratório, os doentes tratados com IECA ou ARA terem maior risco de mau prognóstico se infectados por SARS-CoV-2
- Referem um estudo descritivo com 1.099 doentes onde doentes com HTA, doença coronária, DM e doença renal crónica – todas patologias com indicação para tratamento crónico com IECA ou ARA – tiveram pior outcome, nomeadamente com mais admissão em UCI, necessidade de VNI e mortalidade
- Mecanismos que poderão contribuir para um menor risco de doença grave nas crianças:
 - Reactividade cruzada de anticorpos contra alfa-coronavírus da comunidade
 - Menos receptores de ECA2 no tracto respiratório inferior



Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics

Lancet Respir Med. 2020 Mar;8(3):e11-e12. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0.

- Uma das medidas reconhecidamente eficazes no controlo do surto na China foi a criação “*fever clinics*” para triagem dos doentes
- Os doentes podem estar apiréticos na fase inicial da doença, referindo apenas arrepios e sintomas respiratórios
- O TC é mais sensível do que o Rx na identificação de pneumonia vírica, revelando inicialmente infiltrados irregulares característicos que progridem para opacidades de grandes dimensões em vidro despolido, frequentemente bilaterais
- Doentes com >65 anos ou imunodeprimidos devem ser abordados desde o início como casos moderados a graves.
- Em grávidas, a infecção pode progredir rapidamente e é importante planear a gestão da gravidez em conjunto com a doente e com Obstetrícia
- Em Wuhan foi usado isolamento domiciliário, por incapacidade de internamento do numero de doentes que necessitariam, mas os autores recomendam isolamento hospitalar, sempre que possível

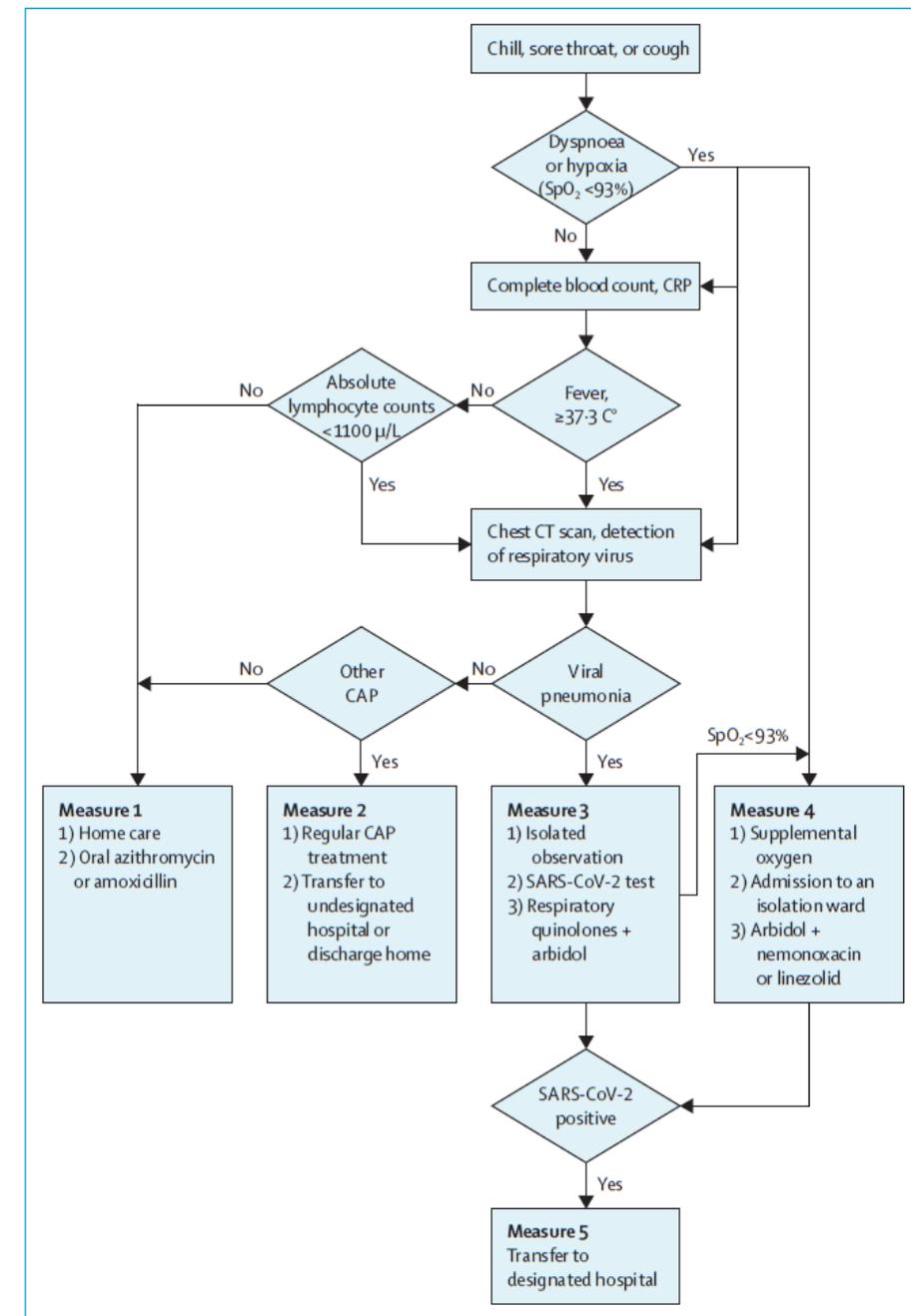


Figure: Flow chart for treatment of 2019 novel coronavirus disease in fever clinics in Wuhan China
CRP=C-reactive protein. CAP=Community-acquired pneumonia. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome corona virus 2.



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

Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19)

International Journal of Infectious Diseases. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>

Os autores estimaram a **percentagem de portadores do SARS-CoV-2 que não apresentam sintomas**, usando a informação dos cidadãos japoneses que foram retirados de Wuhan, em voos fretados

- 565 cidadãos retirados; 63 (11,2%) sintomáticos na chegada;
- Todos fizeram o teste; 4 assintomáticos e 9 sintomáticos tiveram teste positivo;
- **Proporção de portadores assintomáticos: 30,8% (IC 95% 7,7-53,8%)**
- Não houve estratificação para a idade ou outros fatores.

Estes resultados mostram uma proporção um pouco menor do que a estimada para o influenza (56 a 80% de assintomáticos), usando definições semelhantes para indivíduos sintomáticos.



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

Effectiveness of airport screening at detecting travelers infected with novel coronavirus (2019-nCoV)

Euro Surveill. 2020;25(5):pii=2000080. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000080>

Os autores avaliaram a **efetividade do rastreio de passageiros** para a infeção 2019-nCoV, através da medição da temperatura corporal, à saída e entrada do aeroporto, através da:

- simulação do cenário de 100 passageiros com 2019-nCoV num voo com risco de propagação de infeção numa nova região.

Os resultados foram:

- **46%** (intervalo de confiança de 95%: 36 a 58) **dos passageiros infetados não seriam detetados;**

(com variação por período de incubação, sensibilidade do rastreio à saída e entrada e proporção de casos assintomáticos)

O rastreio de sintomas nos aeroportos só é possível se a proporção de infeções assintomáticas com potencial de transmissão for insignificante, a sensibilidade do rastreio for quase perfeita e o período de incubação curto.

É improvável que o rastreio de sintomas nos aeroportos detete uma proporção suficiente de passageiros infetados com 2019-nCoV para evitar a entrada dos casos.



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

Identifying and Interrupting Superspreading Events—Implications for Control of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

Emerg Infect Dis. 2020 Jun [19/03/2020]. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200495>

Factors that increase the risk for superspreading events and implications for prevention and control of 2019 novel coronavirus disease*

Factor	Disease	Epidemiologic role	Implications for control of COVID-19
Pathogen	Tuberculosis	Certain strains of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> are more infectious, and patients ill with these strains should be prioritized for examination of a larger circle of contacts (21,22)	Continued monitoring for genetic change and for changes in the epidemiology of transmission
Host	Influenza	Viral shedding and risk for transmission among asymptomatic and presymptomatic persons can result in influenza transmission (23), particularly in closed settings with minimal ventilation (H. Nishiura et al., unpub. data, https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029272)	Identification of factors associated with increased transmissibility and rapid intervention to prevent transmission from similar patients prospectively; further characterization of risk for asymptomatic transmission
Environment	SARS	Airborne transmission of SARS can result in environmental spread of disease in community (24) and healthcare settings (25)	Assess changes in plumbing and ventilation that may be needed to reduce risk for spread; increase social distancing; reduce mass gatherings in closed environments; ensure effective triage, isolation, and general infection control in healthcare facilities
Behavior	Ebola	Inaccurate perceptions of Ebola risk can result in behaviors that increase the probability of transmission (26,27)	Promote handwashing, cough etiquette, and safer care-seeking behavior, including mask-wearing by persons who are ill, and ensure that timely and accurate messaging about risk and behavioral preventive measures are tailored to and reach affected populations
Response	MERS	Timely implementation of control measures can reduce outbreak duration and number of transmission events (28)	Rapidly identify and isolate cases to reduce transmission; implement large-scale NPIs in affected areas within 1 week

*COVID-19, 2019 novel coronavirus disease; MERS, Middle East respiratory syndrome; NPIs, nonpharmaceutical interventions; SARS, severe acute respiratory syndrome.



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

Updated rapid risk assessment from ECDC on the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK

Eurosurveillance. Volume 25, Issue 10, 12/Mar/2020

Avaliação do risco:

- O risco de doença grave associada à infeção por COVID-19:
 - **moderado** para a população em geral;
 - **alto** para adultos mais velhos e indivíduos com comorbilidades;
- O risco de exceder a capacidade dos sistemas de saúde nas próximas semanas é considerado **alto**
- O risco de transmissão do COVID-19 em instituições sociais e de saúde com grandes populações vulneráveis é considerado **alto**
- Progressão rápida para um cenário de **transmissão comunitária**
- A rápida evolução da situação requer uma **abordagem rápida, proativa e abrangente** para atrasar a transmissão
- A contenção da transmissão para epidemias locais já não é considerada viável
- É necessária a **mudança rápida de uma estratégia de contenção para mitigação**
- As medidas tomadas nesta fase deve em última análise, têm como objetivo proteger os grupos populacionais mais vulneráveis através de:
 - redução da transmissão
 - reforço dos sistemas de cuidados de saúde



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

Updated rapid risk assessment from ECDC on the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK

Eurosurveillance. Volume 25, Issue 10, 12/Mar/2020

Medidas de mitigação:

- Implementação atempada de medidas de distância social;
- Garantir que a população está ciente da seriedade do COVID-19;
- Dar prioridade imediata à prevenção e controlo do COVID-19 nos hospitais e instituições de cuidados continuados;
- Todos as unidades de saúde devem iniciar treino para todos os funcionários e para aqueles que possam vir a ser necessários para a prestação de cuidados de saúde;
- Identificar unidades de saúde que possam ser designadas para cuidar de casos de COVID-19, para minimizar a transmissão para não-casos e para conservar os EPI;
- Identificar instalações adicionais que possam ser usadas para acolher casos com sintomas leves;
- Se os recursos ou capacidade dos serviços for limitada, implementar estratégias de racionamento dando prioridade à ações com mais benefício;
- Os sistemas nacionais de vigilância devem visar inicialmente a deteção rápida de casos e a avaliação da transmissão comunitária.



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

Covid-19: Doctors warn of humanitarian catastrophe at Europe's largest refugee camp

BMJ 2020;368:m1097 doi: 10.1136/bmj.m1097 (Published 17 March 2020) Page 1

Nesta notícia, a presidente de uma instituição de caridade de prestação de cuidados de saúde no maior campo de refugiados Europeu (Moria na ilha de Lesbos, Grécia) alerta que **a sobrelotação do poderia provocar uma catástrofe humanitária na sequência da pandemia da covid-19.**

- O primeiro caso foi confirmado na semana passada (8 a 14 de março);
- As estratégias de mitigação de autocuidado, isolamento e distanciamento social são “uma impossibilidade física” no campo, projetado para 3000 pessoas mas com mais de 20.000 habitantes;
- Muitos moradores do campo de Moria já têm doenças ou ferimentos graves. As doenças infecciosas, como infeções respiratórias, gastroenterites e sarna, são “galopantes”;
- Há idosos e famílias com crianças que não têm acesso a abrigo, saneamento, alimentos, água e roupas;
- O único hospital da ilha já está sob imensa pressão desde que a crise dos refugiados começou e tem apenas 6 espaços de cuidados intensivos.

“We ask all of those with power and responsibility to put aside political arguments and make the only humane choice possible: to protect the forgotten people in Moria camp from being struck with coronavirus while being trapped in an overcrowded, dangerous, and unsanitary camp, without specialist treatment facilities and, so far, minimal preparedness measures.”