



**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: 24-25/Mar

Nuno Rocha Pereira, André Silva Pinto, Beatriz Prista Leão e António Martins

Serviço de Doenças Infeciosas do CHUSJ

Paula Meireles, Ana Henriques e Sara Soares

ISPUP



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

COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests

Am J Gastroenterol 2020 <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000610>

→ Caso clínico de COVID-19 com PCR de amostras respiratórias negativos e fezes positivo

Mulher de 25 anos com contacto com irmão regressado de Wuhan a 18/Jan

Início de febre (39.6°C) e queixas respiratórias a 24/Jan >> tratada de forma sintomática em ambulatório

Manutenção do quadro descrito >> internada por suspeita de pneumonia COVID-19 a 3/Fev

- Análises: linfopenia ($0.9 \times 10^9/L$) + VS elevada (27 mm/h) + amilóide A elevada (110.4 mg/l)
- Imagem: opacidades bilaterais em vidro despolido (TC tórax)
- **PCR SARS-COV-2:** faringe **neg** (D0) >> **fezes POSITIVO (D1)** >> faringe x2 e secreções x2 **neg** (D1-D7)

Instituição de anti-vírico e antibiótico (não especificados) com melhoria clínica, analítica e imagiológica



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

Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)

Clinical Gastroenterology and Hepatology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.043>.

Série de casos de doentes hospitalizados cujos sintomas iniciais eram gastrointestinais:

- 1141 casos confirmados com RT-PCR de COVID-19 admitidos no Hospital de Zhongnan da Universidade de Wuhan, entre 1/jan e 20/fev 2020, todos fizeram TC do tórax e zaragatoas da orofaringe;
- 183 (16%) apresentaram-se com sintomas apenas GI;
- O tempo médio entre os sintomas e a confirmação da COVID-19 foi de 3,5 dias;
- 7 morreram devido a progressiva insuficiência respiratória, 176 recuperaram.

Características clínicas (n=183)	N (%)
Género	
Homem	102 (56)
Mulher	81 (44)
Idade média (DP), anos	53,8
Tipo de contágio	
Exposição ambiental	94 (51)
Contacto próximo	99 (54)
Sintoma GI	
Náuseas	134 (73)
Vómitos	119 (65)
Dor abdominal	45 (25)
Diarreia	68 (37)
Anorexia	180 (98)
Náuseas e vômitos	37 (20)
Dor abdominal e diarreia	16 (9)
Todos	12 (7)



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

Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)

Clinical Gastroenterology and Hepatology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.043>.

Características clínicas (n=183)

Achados laboratoriais	média (DP)
Leucócitos ($\times 10^9/L$, ref. 3.5-9.5)	2,7 (0,2)
Linfócitos ($\times 10^9/L$, ref. 3.5-9.5)	0,53 (0,014)
Proteína C reativa (mg/L, 0-10,0)	18,7 (6,8)
AST (U/L, 15-40)	65,8 (12,7)
ALT (U/L, 9-50)	66,4 (13,2)
Ureia (mmol/L, 2.8-7.6)	6,4 (2,5)
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$, 64-104)	85,7 (37,2)

Achados da TC do tórax	N (%)
Unilateral	107 (61)
Bilateral	68 (39)
Parênquima pulmonar anormal	145 (83)
Opacidades em vidro despolido	128 (73)
Consolidação pulmonar	47 (27)
Derrame pleural unilateral	13 (7)
Derrame pleural unilateral	7 (4)

- Importante estar atento que a COVID-19 pode apresentar-se com, predominantemente, sintomas GI;
- O SARS-CoV-2 pode entrar nas células que expressam a enzima de conversão da angiotensina II (ECA2);
- A ECA2 não é expressa apenas nas células AT2 do pulmão, mas também no esófago superior, nas células epiteliais estratificadas e nos enterócitos no íleo e cólon;
- O sistema digestivo, juntamente com o trato respiratório, pode ser uma via potencial para a infecção por SARS-CoV-2.



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

Epidemiological and clinical characteristics of cases of SARS-COV-2 infection with abnormal imaging findings

Int J Infect Dis 2020 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.040>

→ Caracterização epidemiológica e clínica de doentes com COVID-19 e achados imagiológicos

Os doentes com pneumonia COVID-19 tendem a ter mais sintomas e alterações analíticas

- Objetivo: comparação características epidemiológicas e clínicas em doentes com vs. sem pneumonia diagnosticada em rx e/ou TC
 - Classificação grupos baseada em imagem (**vidro despolido ou consolidação**) nos 5 lobos (**LSE, LIE, LSD, LMD e LID**)
 - Cálculo de **score imagiológico (SI de 0-5)** com base no número de lobos afetados

Doentes com pneumonia (n=573): nº lobos atingidos: **1 (21.5%), 2 (31.6%), 3 (21.1%), 4 (10.2%) e 5 (4.4%)**; lobos mais atingidos: **LID (67.1) e LIE (64.7%)**; **SI médio 2**; **correlação negativa entre SI e satO2**

Doentes com (n=573) vs. sem pneumonia (n=72): **↑** idade (46.65±13.82); **↑** comorbilidades (28.8%); **↑** tempo desde sintomas até diagnóstico (5d (2.5-7)); **↑** febre e sintomas respiratórios (85.9 e 68.4%); **⊖** diferença noutros sintomas (sistémicos ou GI); **↑** linfopenia (1.23±0.52), BT(11.26±8.04), CK, LDH e PCR

Análise multivariável: **dispneia** (p 0.002), **mialgias** (p 0.002), **vómitos** (p 0.001), **linfopenia** (p 0.008), **creatinina** (p 0.004) e **SI** (p 0.001) → **possíveis fatores preditores pneumonia grave (IR) ou crítica** (VM, choque ou UCI)



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

Imaging features of COVID-19: evaluation on thin-section CT

Acad Radiol 2020 <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.002>

→ Achados imagiológicos de COVID-19 em TC com secções finas

Os exames de imagem podem ser usados para diagnóstico, estratificação e prognóstico

- Objetivo: descrição de achados imagiológicos em TC com cortes de 1.5mm espessura

Doentes com pneumonia (n=47): distribuição: **bilateral 78.7%**; lobos mais atingidos: **LIE 85.1%** e **LID 72.3%**; distribuição dominante: **subpleural 93.6%** (difusa apenas 1 doente em **estado crítico**); achados: **vidro despolido 100%**, **crazy paving 89.4%**, **consolidação 63.8%**, **broncograma aéreo 76.6%**, ⊕ identificação cavitações, adenomegalias ou derrame pleural

Achados imagiológicos podem ser decisivos na gestão de doentes suspeitos com PCR SARS-COV-2 negativo

- Alguns achados imagiológicos podem ser muito sugestivos apesar de nenhum ser específico de COVID-19

Os autores recomendam TC tórax numa fase precoce da doença devido à ↓ sensibilidade rx tórax

- Rx tórax é recomendado na reavaliação de doentes com doença grave ou que não possam realizar TC tórax



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

Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases

Lancet Respir Med 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30121-1)

→ Utilização de ECMO em pandemias por doenças infecciosas emergentes

A utilização de ECMO em contexto de doenças emergentes tem muitos obstáculos logísticos e técnicos

- Objetivo: estruturação de equipas de ECMO para cenários de pandemias

ECMO: doentes selecionados, ARDS refratário e centros com experiência → no entanto a real necessidade de ECMO na pandemia COVID-19 ainda não foi estimada – **plano de estruturação de equipas ECMO inclui 10 componentes:**

1. Dispositivos de ECMO e EPIs suficientes + infra-estruturas adequadas
2. Cadeia de comando (regional, local e nos centros) + equipas multidisciplinares (incluindo infeciologistas)
3. Profissionais especificamente treinados em ECMO e prevenção/controlo de infeção
4. Medidas de prevenção/controlo de infeção (incluindo elementos de fiscalização)
5. Rede de referenciação e transferência com outros centros não ECMO
6. Protocolos de desmame, descanulação e reabilitação de ECMO
7. Normas de cuidados pos-mortem
8. Apoio psico-social aos profissionais
9. Antecipação de desafios éticos na utilização de ECMO
10. Avaliação e melhoria contínua nos cuidados de ECMO



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

COVID-19 infection: the perspectives on immune responses

Cell Death & Differentiation March 2020; doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3

- 1000 doentes de Wuhan avaliados; 15% dos casos confirmados progrediram para a fase grave, maior probabilidade para doentes >65 anos → ainda não se tem certezas porque uns avançam para esta fase grave e outros não.
- Depois de alta hospitalar, há doentes que voltam a dar positivo; indica que uma resposta de imunidade ao vírus SARS-CoV-2 pode ser difícil de induzir em alguns doentes e nestes as vacinas podem não funcionar → aqueles que recuperam de uma fase não grave a carga vírica e da resposta das células T/B devem ser monitorizadas.
- Além disso, existem muitos tipos/subtipos de coronavírus. Se as vacinas diretamente para o SARS-CoV-2 são difíceis de desenvolver → abordagem de Edward Jenner deve ser considerada.

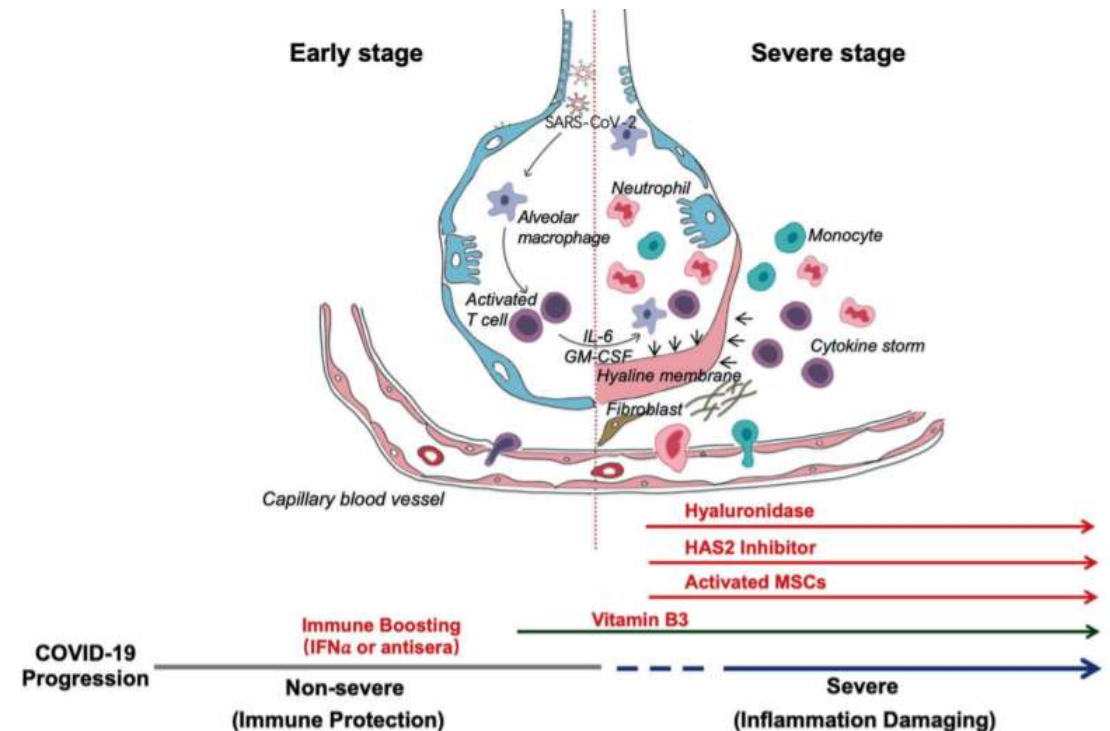


Fig. 1 Schematic representation of the progression of COVID-19 infection and potential adjuvant interventions. After an incubation period, the invading COVID-19 virus causes non-severe symptoms and elicits protective immune responses. The successful elimination of the infection relies on the health status and the HLA haplotype of the infected individual. In this period, strategies to boost immune response can be applied. If the general health status and the HLA haplotype of

the infected individual do not eliminate the virus, the patient then enters the severe stage, when strong damaging inflammatory response occurs, especially in the lungs. At this stage, inhibition of hyaluronan synthase and elimination of hyaluronan can be prescribed. Cytokine activated mesenchymal stem cells can be used to block inflammation and promote tissue repair. Vitamin B3 can be given to patients starting to have lung CT image abnormalities.



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

TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: emerging target of JAK2inhibitor Fedratinib

J Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 11 doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005

- Revisão de respostas TH17 em doentes com SARS-CoV-2 e proposta do Fedratinib, um inibidor da JAK2 aprovado pela FDA, para reduzir a mortalidade de pacientes com perfil imunológico do tipo TH17.
- O tratamento com Fedratinib diminuiu a expressão da IL-17 pelas células TH17 de murino, e esse efeito supressor foi ainda mais profundo quando foi adicionada a IL-23
- O Fedratinib também diminuiu a expressão de IL-22 pelas células TH17
- O Fedratinib tem apenas efeitos marginais na expressão de IL-21, sugerindo que o Fedratinib não compromete a função das células B mediadas por IL-21.

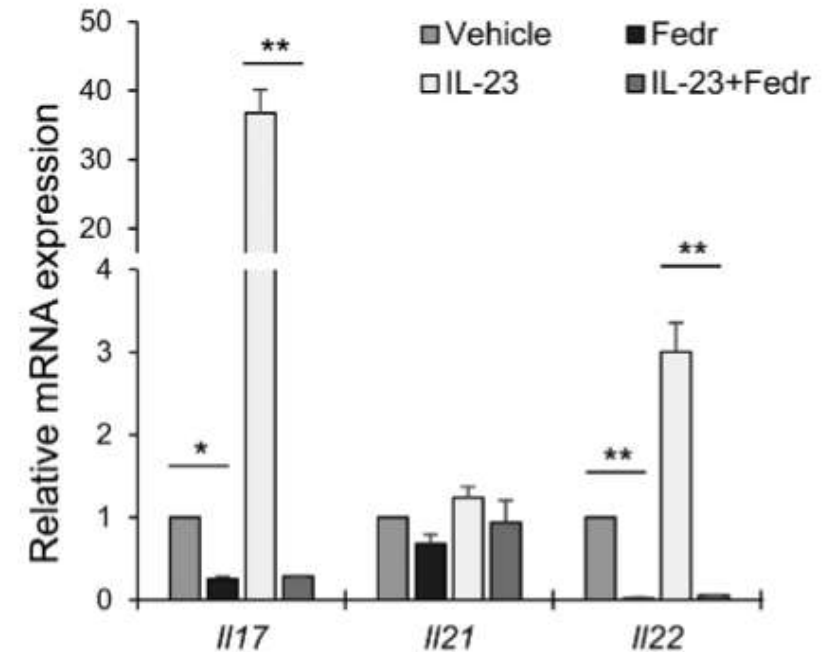


Figure 1. Quantitative RT-PCR of cytokine mRNAs in murine TH17 cells. *In vitro* differentiated TH17 cells were activated with plate-bound anti-CD3 and anti-CD28 and treated with or without IL-23 in the presence of 2 μ M Fedratinib (Fedr) or a vehicle (saline) for 4 h. The results were normalized to an internal control *Actb* and the vehicle treatment was set as 1. Data (mean and s.d.) represent 2 experiments (N = 3 in each group). Two side student T test, *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.005$.



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

Covid-19: Highest risk patients are asked to stay at home for 12 weeks

BMJ 2020;368:m1170 doi: 10.1136/bmj.m1170

- Notícia de que um milhão e meio de pessoas em Inglaterra com risco muito alto de doença grave e de admissão no hospital por causa da Covid-19 receberá uma carta esta semana a pedir que fiquem no domicílio por pelo menos 12 semanas.
- A acompanhar esta medida foi também definido que:
 - Os outros membros do agregado não precisarão permanecer dentro de casa, mas devem seguir os conselhos da *Public Health England* e deixar uma distância de pelo menos 2 metros ao interagir as pessoas em maior risco;
 - Uma rede de centros locais garantirá que as pessoas vulneráveis, que não tenham família, amigos ou vizinhos, será estabelecida para garantir que as pessoas vulneráveis tenham tudo o que precisam. Por exemplo, deixando pacotes com alimentos e medicamento ou outros dispositivos médicos à sua porta;
 - Os cuidados médicos a estas pessoas serão realizados no domicílio ou nas suas clínicas habituais;
 - Aqueles que não tenham recebido a carta mas considerem que estão numa das categorias de risco devem contactar o seu médico assistente (GP).

Box 1: Who should stay at home

Among the groups of vulnerable people the government is saying should stay at home for 12 weeks are:

- Recipients of solid organ transplants
- People with specific cancers:
 - People undergoing active chemotherapy or radical radiotherapy for lung cancer
 - Those with cancers of the blood or bone marrow such as leukaemia, lymphoma, or myeloma who are at any stage of treatment
 - People having immunotherapy or other continuing antibody treatments for cancer
 - People having other targeted cancer treatments that can affect the immune system, such as protein kinase inhibitors or PARP inhibitors
- People who have had bone marrow or stem cell transplantations in the past six months or who are still taking immunosuppression drugs
- People with severe respiratory conditions, including all those with cystic fibrosis, severe asthma, or severe chronic obstructive pulmonary disease
- People with rare diseases and inborn errors of metabolism that significantly increase the risk of infections (such as severe combined immunodeficiency or homozygous sickle cell)
- People on immunosuppression therapies sufficient to significantly increase the risk of infection, and
- Pregnant women who have significant heart disease, whether congenital or acquired.



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

Aggregated mobility data could help fight COVID-19

C. O. Buckee et al., Science 10.1126/science.abb8021 (2020).

- *Letter* em que os autores apresentam os argumentos para o uso dos dados de mobilidade populacionais recolhidos por empresas privadas, com as devidas salvaguardas legais, organizacionais e computacionais.
- Benefícios esperados:
 - Medição do impacto das mensagens ou políticas de distanciamento social nos padrões de mobilidade da população, por exemplo, ajudar as autoridades locais a entender quais tipos de mensagens ou políticas mais eficazes.
 - Comparar a resposta do público às intervenções, em termos da alteração do movimento num determinado local de um dia para o outro, medido em relação ao observado nos tempos normais. Isto pode fornecer informações sobre o grau em que as recomendações sobre o distanciamento social estão a ser seguidas.
 - Estas estimativas seriam precisas, não apenas agora, mas também quando se retomar a vida normal sem arriscar um grande ressurgimento da epidemia.
- Cuidados:
 - Proteção da privacidade;
 - Os modelos de partilha de dados com base em consentimento e em leis de proteção de dados fornecem as bases legais para o uso de dados pessoais durante emergências, mas os autores não defendem o uso de dados individuais
- Já existem precedentes na Ásia e na Europa. Como exemplo, a *Deutsche Telekom* partilhou dados agregados com o governo da Alemanha para ajudar a medir o distanciamento social, em conformidade com as leis da UE.



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

Rapid viral diagnosis and ambulatory management of suspected COVID19 cases

Travel Medicine and Infectious Disease March 2020. DOI:10.1016/j.tmaid.2020.101632

- Primeiros 280 pacientes suspeitos de COVID-19 (Marselha, França) através de uma rápida assistência médica e diagnóstico virológico; fizeram testes rápidos em amostras da nasofaringe e secreções brônquicas.
- Não houve casos de SARS-COV-2; resultados obtidos 3h após a chegada das amostras ao laboratório; 2/3 dos doentes estavam febris e a maioria dos sintomas respiratórios era sugestiva de infecções do trato respiratório superior; 49% dos pacientes apresentaram outras infecções virais (mais comuns influenza A e B, rinovírus, metapneumovírus e coronavírus comuns - HKU1 e NL63).

Table 2: Virological data for patients with suspected COVID-19.

	All patients n=280	Patients returning from Italy n=210	Patients returning from Asia n=60
Influenza A virus	34 (12.1%)	28 (13.3%)	5 (8.3%)
Influenza B virus	22 (7.9%)	19 (9.1%)	1 (1.7%)
Rhinovirus/Enterovirus	33 (11.8%)	25 (11.9%)	8 (13.3%)
Metapneumovirus	20 (7.1%)	19 (9.1%)	1 (1.7%)
Coronavirus HKU1	19 (6.8%)	18 (8.6%)	1 (1.8%)
Coronavirus NL63	12 (4.3%)	10 (4.8%)	2 (3.3%)
Coronavirus OC43	3 (1.1%)	2 (1%)	1 (1.7%)
Coronavirus E229	2 (0.7%)	2 (1%)	0 (0%)
SARS-CoV-2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Respiratory syncytial virus (RSV)	6 (2.1%)	3 (1.4%)	3 (5%)
Adenovirus (ADV)	3 (1.1%)	2 (1%)	1 (1.7%)
Bocavirus	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Parainfluenza viruses	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Negative for any viruses	143 (51.1%)	98 (46.7%)	38 (63.3%)
Mixed infections	n=12	n=11	n=1
Influenza A virus + Adenovirus	1	1	1
Influenza A virus + Coronavirus NL63	1	1	0
Influenza A virus + Influenza B virus + Rhinovirus/Enterovirus	1	1	0



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

Hospitals as health factories and the coronavirus epidemic

Journal of Nephrology. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00719-y>

Editorial que parte das indicações práticas do grupo de nefrologistas da Sociedade Italiana de Nefrologia para a gestão do SARS-CoV-2 na alas de diálise e reflete sobre o modelo atual dos hospitais “fábrica”, super eficientes cuja organização e modo de agir parece ter-se esquecido das doenças infecciosas.

Com nostalgia, a editora lembra os hospitais do início do Séc. XX, os “*pavilion hospitals*”, alguns de excepcional beleza arquitetónica, com grandes jardins, pensados também como uma ajuda no processo de cura. Em que, no tempo em que as doenças infecciosas eram a principal causa de morte, cada doença era tratada em alas diferentes com entradas e saídas separadas para prevenir o contacto

Não se deve voltar a estes modelos, mas a experiência com a COVID-19 pode servir como um choque ao paradigma atual da saúde – deve-se reconsiderar os riscos profundos associados à busca frenética da produtividade hospitalar e lembrar que:

“our job is caring, as human beings, for other human beings, that benefit from being treated by people they know (secretaries and nurses as well as doctors), in a familiar setting. Facilitating the management of infectious contacts is probably just one of the advantages.”