



**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: 28-29/Mar

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

Serviço de Doenças Infeciosas do CHUSJ

Paula Meireles e Ana Henriques

ISPUP



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

— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

## Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe COVID-19 patients with coagulopathy

J Thromb Haemost 2020 doi:10.1111/JTH.14817

### → Hipocoagulação nos doentes COVID-19

Alguns investigadores recomendam **hipocoagulação** pelo risco de **CID** e **TEV** – mas eficácia ainda não foi validada

Estudo retrospectivo: **449 doentes com COVID-19 grave** (FR $\geq$ 30; satO<sub>2</sub> $\leq$ 93; P/F $\leq$ 300) – tx HBPM/HNF vs. s/ hipocoagulação

- 99 doentes (22%) c/ tx HBPM 40-60mg/d (n=94) ou HNF 10-15.000U/d (n=5) pelo menos durante 7 dias

### Principais conclusões:

- Outcome primário: sem diferença na mortalidade 28 dias (p=0.910)
- Análise subgrupos: 1) doentes com score SIC $\geq$ 4 (plaq; INR; SOFA) **OU** 2) doentes com D-dímeros >3-6LSN:  
**tx HBMP/HNF vs. s/hipocoagulação: ↓ mortalidade**
- Modelo regressão logística: D-dímeros, TP, trombocitopenia e idade - **↑ mortalidade**

**Os autores sugerem hipocoagulação apenas em doentes selecionados**



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

## Cardiac involvement in a patient with COVID-19

J Am Med Assoc 2020 doi:10.1001/jamacardio.2020.1096

### → Caso clínico miopericardite em doente COVID-19

Mulher de 53 anos, s/ antecedentes, recorreu ao SU por **fadiga com 2 dias evolução**

- Negava queixas respiratórias mas referiu **febre e tosse 1 semana antes**

Admissão: **hipotensa e taquicárdica**, satO<sub>2</sub> aa 98%, taur 36.6 e lact 1.7

- Rx tórax s/ alterações, ECG c/ **supraST difuso**, TropT **0.24 ng/ml** (normal 0.1 ng/ml) e **pro-BNP 5647 pg/ml** (normal <300 pg/ml)
- **EcoTT c/ alterações contractilidade** >> ICP s/ doença coronária >> admissão em UCI

Dx work-up: **PCR SARS-COV-2** (nasofaringe) **POSITIVO** e pesquisa restantes agentes cardiotrópicos negativa

**EcoTE/RMN: ↑ espessura miocárdico (14mm), hipocinésia difusa, FEVE 35-40% e derrame pericárdico (11mm)**

Terapêutica: dobutamina nas 48h pós-admissão >> tx IC >> **Hcq 200mg 12/12h + LPV/r 400/100mg 12/12h + metilprednisolona 1mg/kg durante 3 dias**

Evolução: clínica, analítica e imagiológica favoráveis (doente ainda internada à data de publicação)

Limitação: **ausência de biópsia** (histologia e PCR confirmariam o diagnóstico de miopericardite por SARS-COV-2)



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

## Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with COVID-19

J Am Med Assoc 2020 doi:10.1001/jamacardio.2020.1017

### → Mortalidade cardiovascular na COVID-19

A associação entre doenças CV prévias e/ou lesão miocárdica e mortalidade na COVID-19 ainda não foi avaliada

Estudo retrospectivo: **187 doentes com COVID-19**

- 66 doentes (35.3%) c/ doenças CV prévias e 52 (27.8%) c/ lesão miocárdica (↑ TropT)
  - Doentes com lesão miocárdica: ↑ idade e prevalência HTA, DAC, IC e DM prévias

### Principais conclusões:

- Correlação positiva entre níveis TropT com PCR e pro-BNP; associação entre níveis TropT/pro-BNP e mortalidade
- Outcome primário (mortalidade): **Lesão miocárdica + doença CV prévia 69.44%**
  - Lesão miocárdica s/ doença CV prévia: 37.5%**
  - Doença CV prévia s/ lesão miocárdica: 13.33%**
  - Restantes: **7.62%**

**Os autores destacam a diferença de mortalidade entre doentes com lesão miocárdica e doença CV prévia**



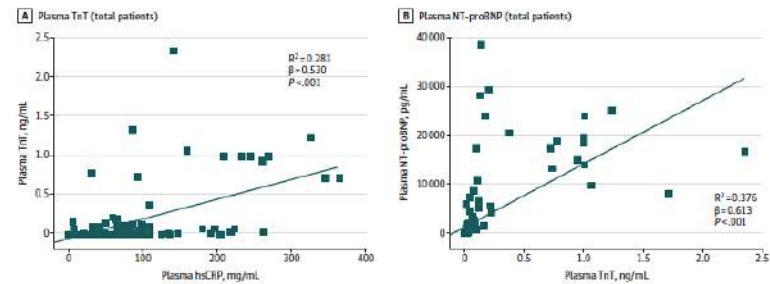
# Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

## Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with COVID-19

J Am Med Assoc 2020 doi:10.1001/jamacardio.2020.1017

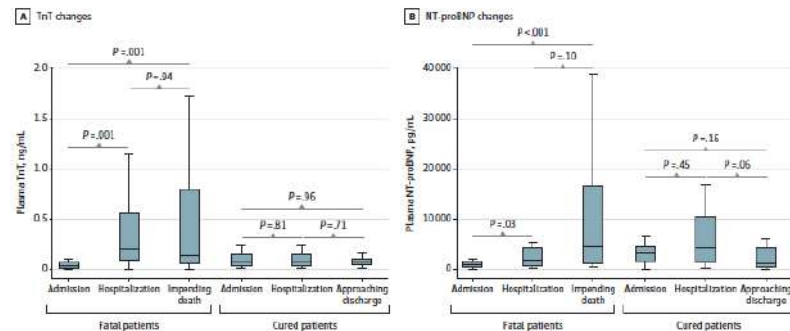
### → Mortalidade cardiovascular na COVID-19

Figure 1. Correlation Between Plasma TnT and NT-proBNP With hsCRP



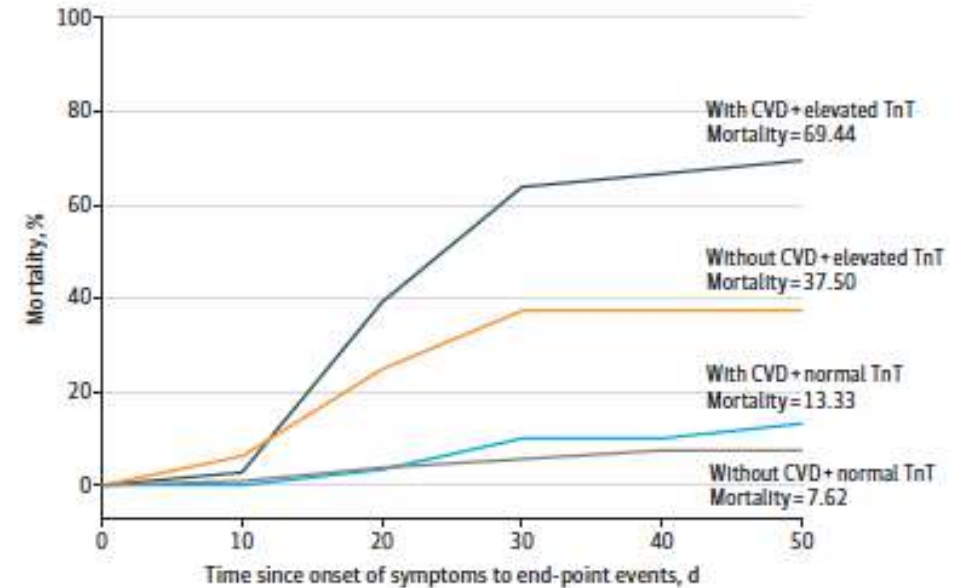
Plasma troponin T (TnT), high-sensitivity C-reactive protein levels (hsCRP), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) collected on admission.

Figure 3. Dynamic Changes of TnT and NT-proBNP During Hospitalization



The horizontal lines represent the median value in each group. NT-proBNP indicates N-terminal pro-brain natriuretic peptide; TnT, troponin T.

Figure 2. Mortality of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With/Without Cardiovascular Disease (CVD) and With/Without Elevated Troponin T (TnT) Levels



No. at risk

|                                     |     |    |    |    |   |
|-------------------------------------|-----|----|----|----|---|
| Without CVD + normal TnT (n = 105)  | 102 | 86 | 41 | 10 | 0 |
| Without CVD + elevated TnT (n = 16) | 15  | 12 | 7  | 1  | 0 |
| With CVD + normal TnT (n = 30)      | 29  | 25 | 10 | 4  | 0 |
| With CVD + elevated TnT (n = 36)    | 34  | 20 | 8  | 2  | 0 |



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

## Association of COVID-19 with myocardial injury and mortality

J Am Med Assoc 2020 doi:10.1001/jamacardio.2020.1105

### → COVID-19 e morbi-mortalidade cardiovascular

Indivíduos idosos e com comorbilidades CV têm maior risco de doença grave e morte

- Infecção aguda pode levar ↑ SCA, IC descompensada e/ou miocardite em indivíduos com patologia CV prévia

Shi *et al*: coorte c/ 416 doentes COVID-19 em que **82 (19.7%)** c/ ↑ Tropl

Guo *et al*: coorte c/ 187 doentes COVID-19 em que **52 (27.8%)** c/ ↑ Tropt

- Nos 2 estudos: **mortalidade mais elevada** nos doentes com lesão miocárdica
  - Doentes com lesão miocárdica: ↑ idade e prevalência HTA, DCA, IC e DM prévias

Para além do desequilíbrio hemodinâmico associado à infecção aguda, a morbi-mortalidade pode ser explicada por outros mecanismos: 1) **lesão direta do miocárdio** 2) **inflamação sistémica via libertação citocinas**



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

## Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review

J Am Med Assoc 2020 doi:10.1001/jamacardio.2020.1286

### → **Envolvimento do sistema cardiovascular por coronavírus**

SARS-COV liga-se ACE2 para entrar nas células e **↓ expressão ACE2 pode contribuir para pneumonia grave**

- **↑** mortalidade nos doentes idosos e com comorbilidades CV; casos descritos de SCA/EAM

MERS-COV liga-se dipeptidil peptidase 4 para entrar nas células

- **↑** mortalidade nos doentes idosos e com comorbilidades CV

### **SARS-COV-2 e COVID-19**

- China NCPERET (>44.000 doentes): 4.2% doença CV prévia, 12.8% HTA prévia // casos fatais: 22.7% com doença CV prévia

- Em vários estudos: doenças CV prévias **↑** mortalidade; Shi *et al* / Guo *et al*: lesão miocárdica **↑ ↑** mortalidade

- **Fatores preditores mortalidade: idade, sexo masculino, comorbilidades, lesão miocárdica, miocardite e ARDS**

- Morbi-mortalidade cardiovascular: descompensação doenças CV prévias, lesão direta ou inflamação sistémica



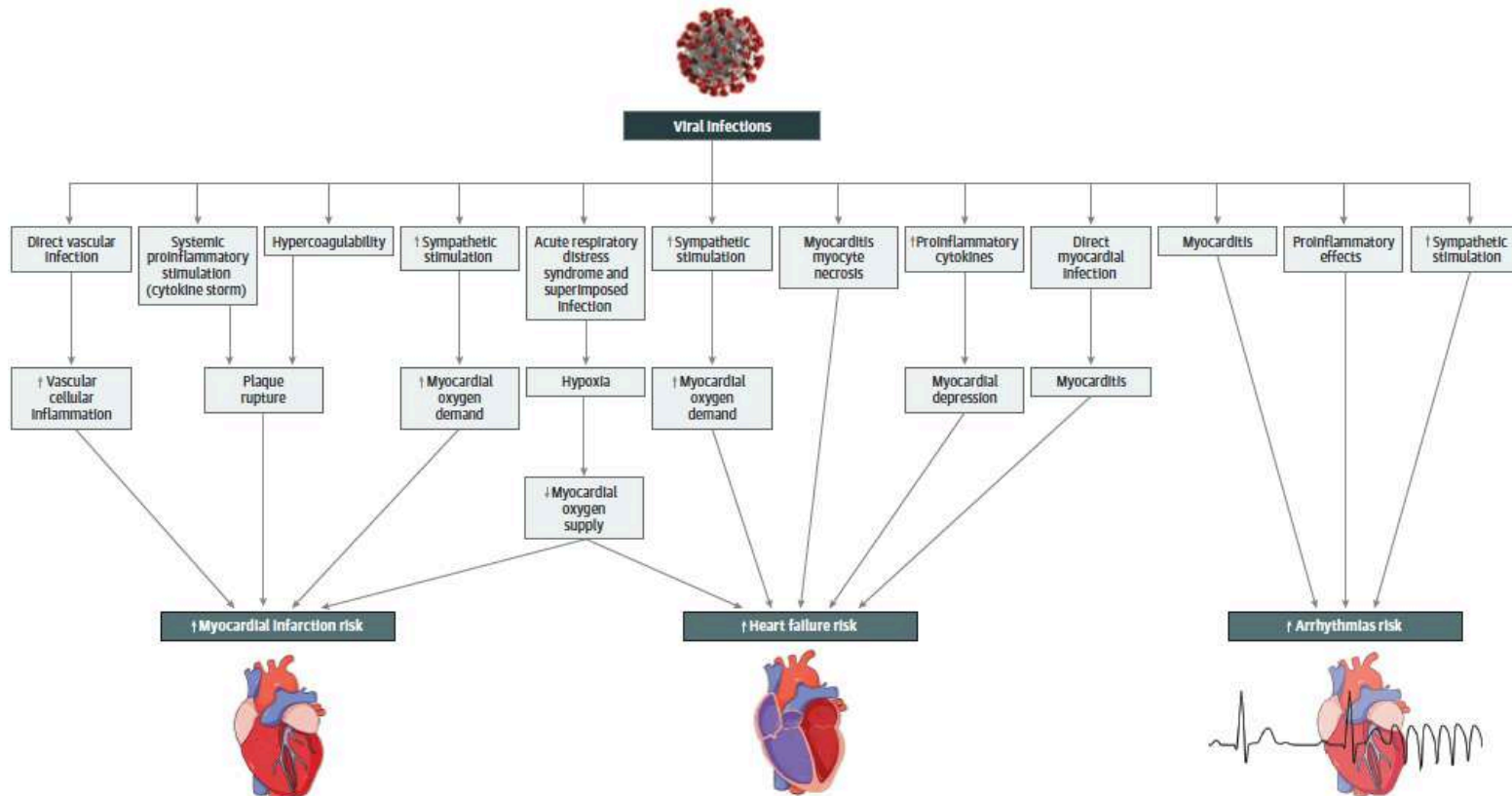
# Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

## Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review

J Am Med Assoc 2020 doi:10.1001/jamacardio.2020.1286

### → Envolvimento do sistema cardiovascular por coronavirus

Figure. Potential Mechanisms for Acute Effects of Viral Infections on Cardiovascular System







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

## Covid-19: risk factors for severe disease and death

BMJ 2020;368:m1198 doi: 10.1136/bmj.m1198 (Published 26 March 2020)

- Neste editorial, os autores fazem um resumo dos principais fatores de risco para doença grave e morte.
- A maior parte dos dados sobre a COVID-19 provêm da China e, embora a maioria dos casos confirmados tenham sido classificados como leves ou moderados, em 14% tratavam-se de casos severos e 5% eram críticos. Apesar da dificuldade em calcular as taxas de mortalidade nos casos de COVID-19, estima-se que esta possa chegar a 1%, sendo superior à observada na gripe sazonal (1%).
- Segundo os autores, estudos anteriores mostram uma maior mortalidade por COVID-19 nos seguintes grupos:
  - idosos;
  - homens;
  - doentes com comorbilidades: hipertensão, diabetes, doença cardiovascular, doenças respiratórias crónicas, cancro.
- Numa meta-análise de oito estudos, que incluiu 46 248 doentes com COVID-19 confirmada laboratorialmente, verificou-se que os que tinham doença mais grave apresentavam com maior frequência hipertensão, doença respiratória e doença cardiovascular.
- Noutros estudos, a obesidade e o consumo de tabaco foram também associados a um maior risco de doença grave.



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

## Covid-19: risk factors for severe disease and death

BMJ 2020;368:m1198 doi: 10.1136/bmj.m1198 (Published 26 March 2020)

- Contudo, os autores chamam a atenção para o facto de, nestes estudos, a importância relativa das diferentes condições de saúde não ser sempre clara, devido a ajustes inadequados, *follow-ups* insuficientes e provável subnotificação de condições pré-existentes. Além disso, estes estudos incluíram doentes com maior risco, admitidos no hospital e com testes completos, o que poderá não se aplicar à população geral.
- Até ao momento, não existem dados de qualidade sobre como os riscos associados às comorbilidades podem variar em diferentes populações, grupos ou configurações. Ao contrário de outros vírus, nas crianças, as infeções sintomáticas são incomuns, apresentando também um baixo risco de doença grave.
- Com base nos dados atuais, estima-se que a taxa média de mortalidade de casos em adultos com menos de 60 anos é inferior a 0,2%, comparado com 9,3% nas pessoas acima de 80 anos. Assim, mesmo que as comorbilidades aumentassem o risco de mortalidade em cinco vezes, o risco permaneceria menor nos mais jovens do que na maioria dos adultos.
- No entanto, embora os jovens pareçam ter um menor risco, todos devem aderir às restrições do governo para proteger os milhões de pessoas em maior risco devido à idade ou comorbilidades graves.
- Os autores concluem que são urgentes dados populacionais de elevada qualidade, tem em conta todos os potenciais fatores de risco, utilizando, idealmente, os registos médicos eletrónicos e agregando dados de vários países.



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

## Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma

JAMA. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783

- Descrição da **experiência clínica inicial com transfusão de plasma convalescente** a 5 doentes em estado crítico com COVID-19, no Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen, China, de 20 jan a 25 mar 2020;
- **Critérios de elegibilidade** (para além da infeção confirmada por SARS-CoV-2):
  - Pneumonia grave com progressão rápida e carga viral continuamente alta, apesar do tratamento antiviral;
  - $PaO_2/FiO_2 < 300$  ( $PaO_2$  medido em mmHg e  $FiO_2$  medido como fração do oxigénio inspirado);
  - Atualmente, previamente em ventilação mecânica.
- Titulação de SARS-CoV-2 IgG e IgM por ELISA, de atc neutralizantes, e determinação do grupo sanguíneo;
- **Dadores:** 18 e 60 anos, diagnosticados prévio confirmado de COVID-19, negativo para SARS-CoV-2, e outros vírus respiratórios, e VHB, VHC, VIH e sífilis. Assintomáticos por pelo menos 10 dias, com um título ELISA  $> 1:1000$  e um título atc neutralizantes  $> 40$ ;
- 400 ml de plasma convalescente compatível transfundido no dia da colheita;

Table 1. Clinical Characteristics of SARS-CoV-2-Infected Patients Who Received Convalescent Plasma

|  | Patient  |   |  |                                 |   |
|--|--|---|--|---------------------------------|---|
|  | 1  | 2   | 3  | 4                               | 5                                       |
| Sex  | Male   | Male  | Female                                   | Female                          | Male                                    |
| Age, y   | 70s  | 60s   | 50s                                      | 30s                             | 60s                                     |
| Weight, kg   | 55   | 85  | 60                                       | 41.5                            | 87                                      |
| Smoking  | No   | No  | No                                       | No                              | No                                      |
| Blood type   | B  | B   | B  | A                               | B                                       |
| Coexisting chronic diseases                          | None   | Hypertension; mitral insufficiency                                    | None                                     | None                            | None                                    |
| Disease presentation and course                      |  |   |  |                                 |   |
| Estimated incubation period, d <sup>a</sup>          | 1  | 7   | 3  | 7                               | 15                                      |
| Interval between symptom onset and admission, d      | 2  | 4   | 2  | 2                               | 3                                       |
| Interval between admission and plasma transfusion, d | 22   | 10  | 20                                       | 19                              | 20                                      |
| Complications prior to plasma transfusion            | Bacterial pneumonia; severe ARDS; MODS               | Bacterial pneumonia; fungal pneumonia; severe ARDS; myocardial damage | Severe ARDS                              | Severe ARDS                     | Severe ARDS                             |
| Most severe disease classification                   | Critical   | Critical  | Critical                                 | Critical                        | Critical                                |
| Treatments   |  |   |  |                                 |   |
| Steroids   | Methylprednisolone                                   | Methylprednisolone  | Methylprednisolone                       | Methylprednisolone              | Methylprednisolone                      |
| Antivirals   | Lopinavir/ritonavir; interferon alfa-1b; favipiravir | Lopinavir/ritonavir; arbidol; darunavir                               | Lopinavir/ritonavir; interferon alfa-1b; | Interferon alfa-1b; favipiravir | Lopinavir/ritonavir; interferon alfa-1b |

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; MODS, multiple organ dysfunction syndrome; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. <sup>a</sup> Estimated incubation period defined as interval between estimated exposure to SARS-CoV-2 and symptom onset.



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

## Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma

Table 2. Comparison of Viral Load, Clinical Indexes, and Laboratory Results Before and After Convalescent Plasma Transfusion

|  | Patient  |          |          |          |          |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|
|  | 1        | 2        | 3        | 4        | 5        |
| <b>Clinical characteristics</b>  |          |          |          |          |          |
| Body temperature, °C   |          |          |          |          |          |
| Just before transfusion  | 38.6     | 39.0     | 37.6     | 38.3     | 39.0     |
| Day 1 posttransfusion  | 38.5     | 36.8     | 37.7     | 37.9     | 39.0     |
| Day 3 posttransfusion  | 38.1     | 36.6     | 37.0     | 36.6     | 36.8     |
| Day 7 posttransfusion  | 37.8     | 37.2     | 36.5     | 37.9     | 36.8     |
| Day 12 posttransfusion   | 37.0     | 36.8     | 36.6     | 36.8     | 37.9     |
| SOFA score <sup>a</sup>  |          |          |          |          |          |
| Just before transfusion  | 5        | 10       | 3        | 3        | 2        |
| Day 1 posttransfusion  | 4        | 12       | 4        | 3        | 2        |
| Day 3 posttransfusion  | 6        | 10       | 3        | 2        | 2        |
| Day 5 posttransfusion  | 5        | 11       | 2        | 2        | 2        |
| Day 7 posttransfusion  | 3        | 7        | 2        | 2        | 1        |
| Day 12 posttransfusion   | 2        | 4        | 2        | 1        | 1        |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <sup>b</sup>                          |          |          |          |          |          |
| Just before transfusion  | 276      | 209      | 172      | 188      | 205      |
| Day 1 posttransfusion  | 300      | 134      | 184      | 242      | 292      |
| Day 3 posttransfusion  | 220      | 230      | 164      | 233      | 304      |
| Day 7 posttransfusion  | 245      | 206      | 220      | 290      | 230      |
| Day 12 posttransfusion   | 284      | 316      | 342      | 322      | 366      |
| Ct value <sup>c</sup> (viral load proxy)                                 |          |          |          |          |          |
| On admission to hospital   | 23.0     | 19.7     | 18.9     | 38.0     | 28.0     |
| Lowest value during hospitalization <sup>d</sup><br>(highest viral load) | 19.2     | 19.7     | 18.9     | 26.6     | 26.5     |
| Just before plasma transfusion   | 28.5     | 22.0     | 33.0     | 26.6     | 35.9     |
| Day 1 posttransfusion  | 30.0     | 23.7     | 38.5     | 28.0     | Negative |
| Day 3 posttransfusion  | 34.4     | 25.0     | Negative | Negative | Negative |
| Day 7 posttransfusion  | 38.0     | 32.0     | Negative | Negative | Negative |
| Day 12 posttransfusion   | Negative | Negative | Negative | Negative | Negative |

|   |              |           |              |              |              |
|---|--------------|-----------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Mechanical ventilation</b>               |              |           |              |              |              |
| Onset, days before transfusion              | 11           | 2         | 12           | 9            | 2            |
| Extubated, days posttransfusion             | Intubated    | Intubated | 2            | 9            | 9            |
| <b>ECMO</b>                                 |              |           |              |              |              |
| Onset, days before transfusion              | Not received | 1         | Not received | Not received | Not received |
| Removal, days posttransfusion               | NA           | 5         | NA           | NA           | NA           |
| <b>Laboratory findings</b>                  |              |           |              |              |              |
| C-reactive protein, mg/L (normal range, <8) |              |           |              |              |              |
| Before transfusion                          | 163.4        | 242.8     | 65           | 156.0        | 173.1        |
| Day 1 posttransfusion                       | 146.2        | 223.0     | 108.3        | NT           | 186.8        |
| Day 3 posttransfusion                       | 115.1        | 75.2      | 78.7         | 160.8        | 233.7        |
| Day 5 posttransfusion                       | 31.3         | 10.4      | 74.7         | NT           | 260.4        |
| Day 7 posttransfusion                       | 31.2         | 13.9      | 6.2          | 9.6          | 5.5          |
| Day 12 posttransfusion                      | 5.3          | 33.1      | NT           | 5.8          | 3.2          |
| Procalcitonin, ng/mL (normal range, <0.1)   |              |           |              |              |              |
| Before transfusion                          | 1.2          | 7.3       | 0.1          | 0.2          | 0.2          |
| Day 1 posttransfusion                       | 1.3          | 19.7      | 0.1          | 0.08         | 0.4          |
| Day 3 posttransfusion                       | 1.6          | 13.9      | 0.09         | 0.07         | 1.5          |
| Day 5 posttransfusion                       | 0.9          | 1.8       | 0.08         | NT           | 0.9          |
| Day 7 posttransfusion                       | 1.1          | 0.1       | 0.04         | 0.04         | 0.09         |
| Day 12 posttransfusion                      | 0.4          | 0.2       | NT           | 0.04         | 0.07         |

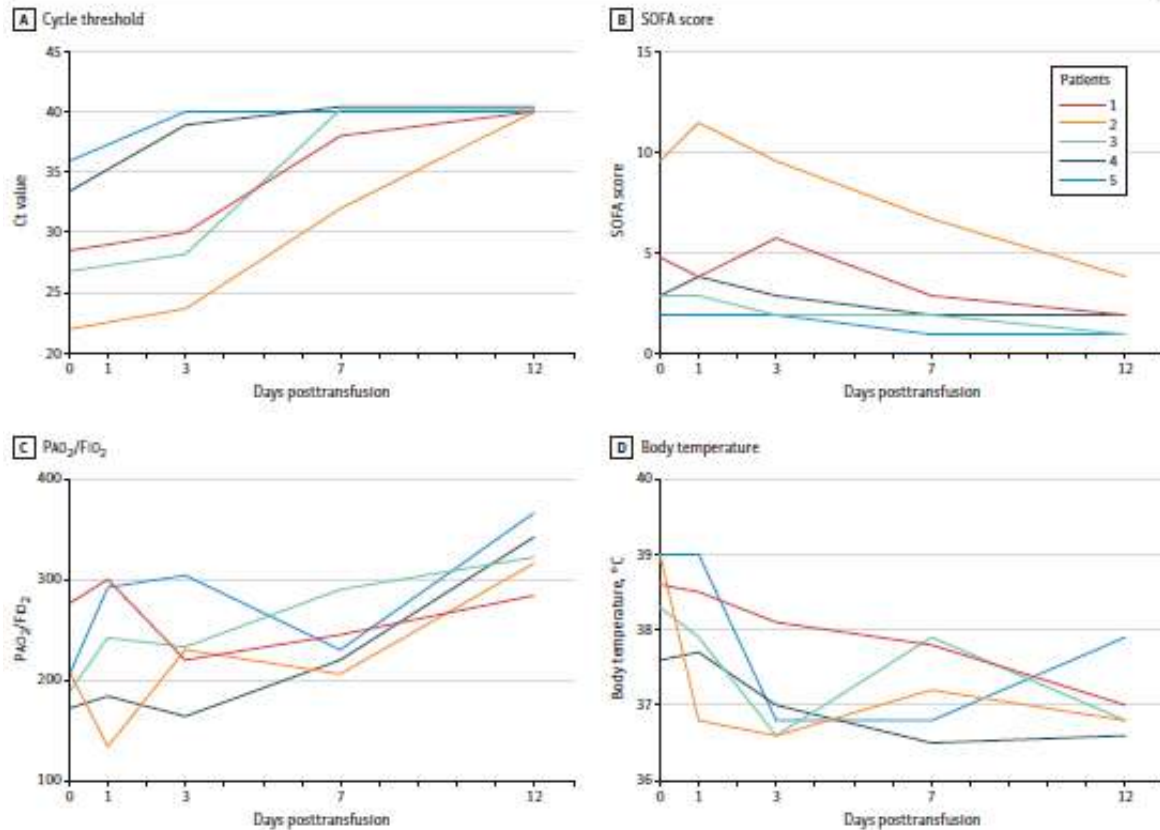
- 5 doentes (intervalo de idades: 36-73 anos; 2 mulheres);
- Nenhum fumador; 4 sem condições médicas preexistentes;
- Administração do plasma convalescente entre 10 a 22 dias após a admissão;
- **Redução da carga viral** poucos dias após o tratamento;
- **Melhoria das condições clínicas** - redução da temperatura corporal, melhoria da PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e imagem do tórax;
- Suspensão da ventilação mecânica ou ECMO em 4 doentes 9 dias após.



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

## Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma

Figure 1. Temporal Changes of Cycle Threshold Value,  $PaO_2/FiO_2$ , SOFA Score, and Body Temperature In Patients Receiving Convalescent Plasma Transfusion



A, Change in cycle threshold (Ct) value in nasopharyngeal swabs of infected patients at day 0, day 1, day 3, day 7, and day 12 after the plasma transfusion. A Ct value of 40 was defined as undetectable. B, Change in Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score of the patients with convalescent plasma treatment.

(range 0–24, with higher scores indicating more severe illness; see footnote to Table 2 for more complete definition). C, Change in  $PaO_2/FiO_2$  ratio of the treated patients from day 0 to day 12 after treatment. D, Change in body temperature of the 5 patients following plasma transfusion.

Table 3. Characteristics and Antibody Titer of Convalescent Plasma Donors

|   | Donors <sup>a</sup> |      |      |      |        |
|---|---------------------|------|------|------|--------|
|   | 1                   | 2    | 3    | 4    | 5      |
| Blood type  | B                   | B    | B    | A    | B      |
| Donated plasma volume, mL                         | 400                 | 400  | 400  | 400  | 400    |
| Interval between symptom onset and discharge, d   | 11                  | 11   | 13   | 13   | 11     |
| Interval between discharge and plasma donation, d | 11                  | 11   | 13   | 11   | 12     |
| RBD-specific IgG ELISA titer <sup>b</sup>         | 16 200              | 1800 | 1800 | 5400 | 16 200 |
| RBD-specific IgM ELISA titer <sup>c</sup>         | 16 200              | 1800 | 5400 | 5400 | 5400   |
| Neutralizing antibody titer <sup>d</sup>          | 240                 | 80   | 120  | 240  | 480    |

Abbreviation: RBD, receptor binding domain.

<sup>a</sup> Donors-patients were matched by number (donor 1 gave plasma to patient 1, etc).

<sup>b</sup> ELISA end point dilution titers (IgG antibody). The expected titer of negative control from a healthy person is  $\leq 200$ .

<sup>c</sup> ELISA end point dilution titers (IgM antibody). The expected titer of negative control from a healthy person is  $\leq 200$ .

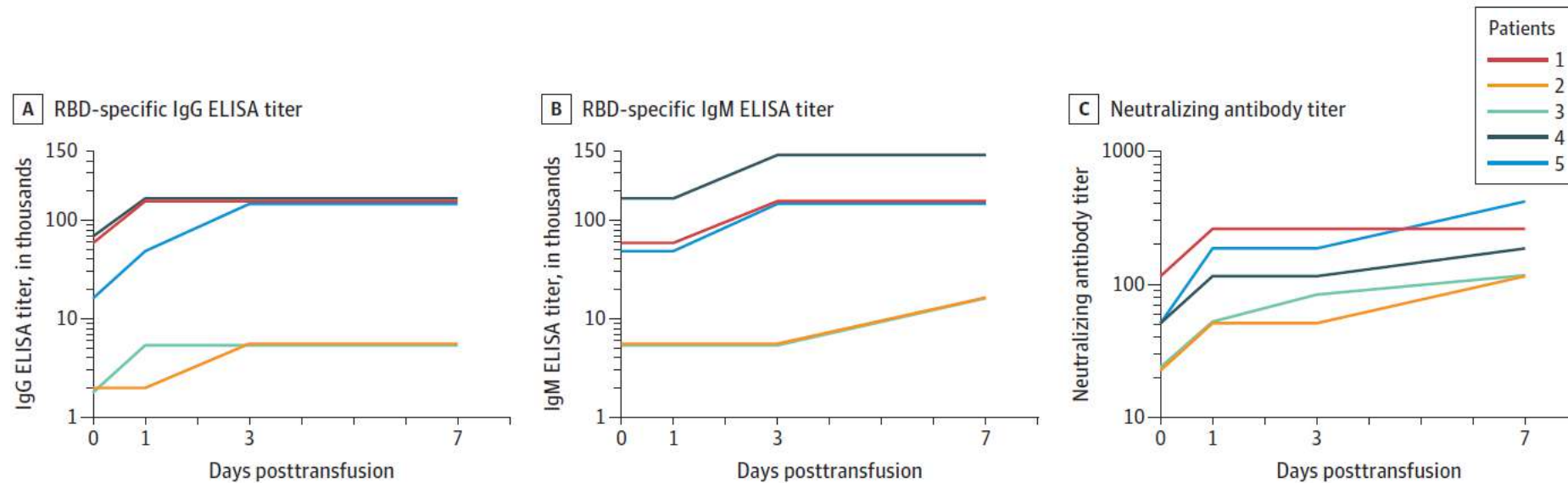
<sup>d</sup> Neutralization end point dilution titers. The expected titer of negative control from a healthy person is  $\leq 10$ .



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

## Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma

Figure 2. Changes of Receptor Binding Domain–Specific IgG and IgM ELISA and Neutralizing Antibody Titers Before and After Convalescent Plasma Transfusion in Patients



Higher titer values indicate greater protection. A, Variation of RBD-specific IgG ELISA titer. B, Variation of RBD-specific IgM ELISA titer. C, Variation of neutralizing antibody titer against SARS-CoV-2 in recipients in day 0, day 1,

day 3, and day 7 following transfusion. The identical line segments were adjusted slightly to avoid superimposition. RBD indicates receptor binding domain.



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

## Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma

*JAMA*. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783

- Os resultados destacam a **possibilidade de que os anticorpos do plasma convalescente possam ter contribuído para a eliminação do vírus e também para a melhoria dos sintomas;**
- Todos os doentes fizeram tratamento com antivirais, incluindo interferão e lopinavir/ritonavir, durante e após o tratamento com plasma convalescente, o que também pode ter contribuído para a depuração viral observada;
- **Limitações:**
  - série de casos pequena;
  - sem grupo controlo, não é claro se estes doentes teriam melhorado sem a transfusão do plasma (embora a alteração na carga viral, e do PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> sejam encorajadores);
  - não é possível concluir se a melhoria observada estará relacionada aos outros tratamentos que não o plasma convalescente;
  - transfusão foi administrada 10 a 22 dias após a admissão; não se pode determinar se um período de administração diferente estaria associado a resultados diferentes;
  - Desconhece-se se este tratamento pode levar à redução da letalidade.
- **Não é possível uma conclusão definitiva** sobre a potencial efetividade deste tratamento, essas observações requerem avaliação em ensaios clínicos.



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

## Negligible risk of the COVID-19 resurgence caused by work resuming in China (outside Hubei): a statistical probability study

*Journal of Public Health* doi: 10.1093/pubmed/fdaa046

- Os autores estimam a probabilidade de um novo surto de COVID-19 causada pelo regresso ao trabalho nas províncias/cidades que foram mais afetadas e/ou que são economicamente mais importantes na China.
- A avaliação de riscos para o regresso ao trabalho é baseada em várias premissas:
  - um período de tempo de 14 dias foi usado como referência para o cálculo, uma vez que o período de incubação da COVID-19 varia de 1 a 14 dias, com o período médio de 5 a 6 dias;
  - infecção potencial da semana seguinte é proporcional ao número de novos casos confirmados de COVID-19 nos últimos 14 dias;
  - apenas casos com origem e transmissão local nos últimos 14 dias são contabilizados enquanto casos importados são excluídos;
  - a *secondary attack rate* da COVID-19 nos clusters corporativos de um caso infectado, mas ainda não identificado, para pessoas saudáveis, se não menos, é comparável à dos clusters familiares, que variam de 3 a 10% .
  - existe um cluster de evento em cada empresa todos os dias e o tamanho médio do cluster é assumido como 10 pessoas.
- Foram usados dados de casos de COVID-19 entre 28 de fevereiro e 12 de março em cada área geográfica e do tamanho da população e empresas em 2019.
- Os resultados (tabela) indicam que:
  - sob condições protetoras leves ou rigorosas, a probabilidade de ressurgimento da COVID-19 na semana de 13 a 19 de março varia de 0,6 a 6,8% e de 0,2 a 2,4%, respectivamente;
  - em várias áreas (por exemplo, Zhejiang, Jiangsu e Shenzhen), a probabilidade é zero devido à ausência de novos casos nos passados 14 dias.





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

## Negligible risk of the COVID-19 resurgence caused by work resuming in China (outside Hubei): a statistical probability study

*Journal of Public Health* doi: 10.1093/pubmed/fdaa046

- Em resumo, a probabilidade de ressurgimento da COVID-19 no regresso ao trabalho é muito limitada ou até insignificante.
- A probabilidade pode ser atualizada semanalmente ou diariamente, consultando os novos casos nos últimos 14 dias.
- Este trabalho pode fornecer orientação para os governos tomarem medidas de controlo da epidemia diferenciadas e com base no risco, pelas quais a retoma das operações económicas são efetivamente restauradas e o risco potencial de ressurgimento da COVID-19 é estritamente controlado.

**Table 1** Probability of COVID-19 resurgence after working resuming and school reopening<sup>a</sup>

| Province/cities       | New cases | No. of cumulative cases | Population (10 <sup>4</sup> ) | No. of Enterprises (10 <sup>4</sup> ) | Probability (%)   |                     |
|-----------------------|-----------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------|---------------------|
|                       |           |                         |                               |                                       | mild <sup>b</sup> | strict <sup>b</sup> |
| Guangdong             | 2         | 1353                    | 11 346                        | 535.1                                 | 3.8               | 1.1                 |
| Henan                 | 0         | 1272                    | 9605                          | 154.2                                 | 0.0               | 0.0                 |
| Zhejiang <sup>b</sup> | 0         | 1215                    | 5737                          | 224.5                                 | 0.0               | 0.0                 |
| Hunan                 | 1         | 1018                    | 6898                          | 83.5                                  | 0.6               | 0.2                 |
| Jiangxi               | 0         | 935                     | 4647                          | 83.8                                  | 0.0               | 0.0                 |
| Anhui                 | 0         | 990                     | 6323                          | 141.1                                 | 0.0               | 0.0                 |
| Shandong              | 3         | 759                     | 10 047                        | 261.3                                 | 3.2               | 1.0                 |
| Jiangsu <sup>b</sup>  | 0         | 631                     | 8050                          | 347.9                                 | 0.0               | 0.0                 |
| Fujian                | 0         | 296                     | 3973                          | 138.8                                 | 0.0               | 0.0                 |
| Beijing <sup>c</sup>  | 3         | 429                     | 2153                          | 161.6                                 | 6.8               | 2.0                 |
| Shanghai              | 1         | 344                     | 2423                          | 220.8                                 | 3.7               | 1.1                 |
| Guangzhou             | 1         | 347                     | 1490                          | 127.7                                 | 3.5               | 1.0                 |
| Shenzhen <sup>b</sup> | 0         | 419                     | 1302                          | 201.9                                 | 0.0               | 0.0                 |

<sup>a</sup>Steps for probability calculation are presented in Supplementary Table S2.

<sup>b</sup>There were no newly confirmed COVID-19 cases in these regions from 28 February to 12 March such that the final probability of resurgence is zero.

<sup>c</sup>The secondary attack rate was set as 10% and 3% under mild and strict personal protection conditions, respectively, by referring to the estimates on family clusters.<sup>4</sup>



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

## Covid-19: What is the UK's testing strategy?

BMJ. 2020;368:m1222. doi: 10.1136/bmj.m1222 (Published online March 26, 2020).

- Neste artigo, o autor responde a uma série de perguntas sobre a estratégia utilizada no Reino Unido para testar indivíduos com COVID-19.
- Quais os testes disponíveis?
  - O Serviço de Saúde Nacional (NHS) usa, atualmente, testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) - envolvem extração de RNA de um esfregaço do nariz ou garganta, através de análise laboratorial. Possui um elevado nível de precisão e os resultados ficam disponíveis num dia. Contudo, após a recuperação da doença, não se pode mais determinar se o indivíduo foi ou não infectado.
  - *O departamento de Saúde Pública (Public Health England - PHE) do UK* defende também a disponibilização de testes que detetam anticorpos no sangue. Com este teste os resultados são obtidos mais rapidamente e permitem a deteção da doença em pessoas sem sintomas. No entanto, estes testes têm uma menor sensibilidade e especificidade do que os testes PCR, o que pode levar a mais falsos positivos e falsos negativos.
- Quais são os grupos prioritários?
  - Doentes nas unidade de cuidados intensivos com suspeita de covid-19 foram a primeira prioridade, seguidas das pessoas com doenças respiratórias graves, como a pneumonia;
  - Posteriormente surgiram como prioritários, os surtos em locais isolados, como as casas de repouso.
  - Além disso, 100 médicos de medicina geral e familiar estão a realizar testes aleatórios para vigilância.
  - À medida que a capacidade vai aumentando, a próxima prioridade será a realização de testes nos profissionais de saúde (uma das principais críticas à abordagem efetuada pelo Reino Unido).
- Porque é que a capacidade para realizar testes de diagnóstico é tão baixa?
  - De acordo com David Farren, a revisão efetuada em 2006 no número de laboratórios de patologia, tornaram o país menos equipado para lidar com uma pandemia desta escala. Muitos laboratórios foram centralizados e cada hospital pode não ter um laboratório totalmente funcional.



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

## Covid-19: What is the UK's testing strategy?

BMJ. 2020;368:m1222. doi: 10.1136/bmj.m1222 (Published online March 26, 2020).

- Quais são as principais medidas para aumentar a capacidade de realizar testes de diagnóstico?
  - De forma a aumentar o número de testes realizados por dia (podendo chegar nas próximas semanas aos 25 mil), o governo mobilizou laboratórios em hospitais do NHS para realizar a covid-19, estando os principais hospitais de Londres entre a primeira vaga.
  - Também comprou 3,5 milhões de testes de anticorpos, para que, brevemente, as pessoas pudessem verificar se foram infetados e voltar ao trabalho o mais rápido possível.
  - Os kits para teste de zangaratoa poderão estar disponíveis em breve, para as pessoas poderem usar em casa.
  - A Amazon irá distribuir os testes, que também serão à venda em farmácias. Os testes não terão que ser enviados para análise, fornecendo resultados instantâneos através de um teste de picada no dedo.
- Existem outros testes de anticorpos disponíveis?
  - A PHE está a avaliar vários testes e Daniel Farren que aparecerão ainda mais testes à medida que a indústria responde ao apelo do governo para aumentar a produção. No entanto, é necessário equilibrar a rápida disponibilidade com a eficácia.
- Como é a abordagem do Reino Unido em comparação com outros países?
  - A 24 de março, 90 mil pessoas no Reino Unido tinham sido testadas para a covid-19 (cerca de 1300 testes por cada milhão de pessoas).
  - Este número é superior ao verificado na França (cerca de 550 por milhão, a 15 de março), mas inferior à Austrália (6590 por milhão, a 25 de março) e a Coreia do Sul (7000 por milhão, a 25 de março). No caso específico da Coreia do Sul, foram implementados testes em massa na comunidade, isolamento e rastreamento de contatos.
  - O autor refere, ainda, que a Organização Mundial de Saúde criticou os países que não apresentam a realização de testes de diagnóstico como prioridade.



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

## With COVID-19, modeling takes on life and death importance Epidemic simulations - Epidemic simulations shape national responses

*Science* 2020 doi: 10.1126/science.367.6485.1414-b

- Os autores fazem uma análise das simulações de Jacco Wallinga, que está a aconselhar o governo dos Países Baixos sobre as ações que devem ser tomadas em relação à pandemia da Covid-19.
- Até agora, nos Países Baixos foram adoptadas medidas menos restritivas do que na maioria dos países europeus: tardou em fechar escolas e restaurantes e não ordenou um *lockdown* total. O Primeiro Ministro rejeitou “trabalhar sem parar para conter o vírus” e “parar o país”. Pelo contrário, optou pela “propagação controlada” do vírus certificando-se de que o sistema de saúde não é inundado de pacientes com COVID-19.
- Os modelos de Wallinga prevêem que o número de doentes que necessitam de hospitalização diminuirá na próxima semana. Mas se os modelos estiverem errados, a necessidade de camas em cuidados intensivos poderá superar a oferta, como tem acontecido em Itália e em Espanha.
- A COVID-19 não é a primeira doença infecciosa para a qual se produziram modelos - Ebola e Zika são exemplos recentes - mas nunca as medidas a adoptar dependeram tanto destes. Cidades e países inteiros foram bloqueados com base em previsões feitas à pressa e que muitas vezes não passaram pelo processo de *peer review*. "É uma enorme responsabilidade", diz a epidemiologista Caitlin Rivers.
- Uma amostra de quão influentes estes modelos se tornaram, é evidente nas decisões tomadas nas últimas duas semanas pelo governo do Reino Unido. Cidades fechadas e encerramento de escolas, como a China decretou inicialmente, "resultariam numa grande segunda epidemia quando as medidas fossem levantadas", é defendido por um grupo de cientistas com base em modelos matemáticos. Um controlo menos restrito reduziria o pico da epidemia e tornariam qualquer recuperação menos grave.
- No entanto um novo modelo publicado pelo Imperial College concluiu - com base em novos dados do Reino Unido e da Itália - que mesmo um pico reduzido necessitaria do dobro do número de camas em cuidados intensivos do que o estimado inicialmente. Concluíram que a única opção seria ser o mais restrito possível nas medidas de controlo da epidemia. Na melhor das hipóteses, aliviar periodicamente as medidas por curtos períodos de tempo. Depois destas afirmações, o governo do Reino Unido anunciou um *lockdown* rigoroso.
- Wallinga usa um modelo bem estabelecido que divide a população holandesa em quatro grupos ou compartimentos na linguagem do campo: saudável, doente, recuperado ou morto. As equações determinam quantas pessoas se movem entre compartimentos como semanas e meses se passam.



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

## With COVID-19, modeling takes on life and death importance Epidemic simulations - Epidemic simulations shape national responses

*Science* 2020 doi: 10.1126/science.367.6485.1414-b

- No entanto, os resultados do modelo podem ser muito variáveis, dependendo das características do vírus e da população afetada. Wallinga está confiante de que o número de novas infecções causadas por cada pessoa infectada quando nenhuma medida de controle é tomada -  $R_0$  - é pouco mais de 2. E baseia-se em dados que mostram que entre o momento em que alguém é infectado e o tempo em que começam a transmitir o vírus varia de 3 a 6 dias. Existem também boas estimativas de quantos contactos sociais em casa, escola, trabalho, e durante o lazer, têm os holandeses de diferentes idades. Wallinga só admite menor confiança sobre a suscetibilidade de cada faixa etária à infecção e a taxa em que pessoas de várias idades transmitem o vírus.
- “*Policymakers* confiaram demais nos modelos para a COVID-19”, diz Devi Sridhar, especialista em saúde global da Universidade de Edimburgo. “Não tenho muita certeza se os modelos teóricos se confirmarão na vida real”. E é perigoso para os políticos confiarem em modelos que alegam mostrar como um vírus pouco estudado pode ser mantido sob controle, diz o epidemiologista da Universidade de Harvard William Hanage. “É como se tivesses decidido montar um tigre”, diz ele, “exceto que não sabes onde o tigre está, qual o seu tamanho ou quantos tigres existem realmente”.
- Os modelos são mais úteis quando identificam algo que não é óbvio, diz Adam Kucharski, da London School of Hygiene and Tropical Medicine. Uma função valiosa, acrescenta, foi mostrar que medir a temperatura nos aeroportos não é eficaz na identificação da maioria das pessoas infectadas por coronavírus.
- E há muitas coisas que os modelos não conseguem mostrar. Não podem prever a descoberta de um antivírico eficaz que reduz a necessidade de hospitalização. A maioria dos modelos também ignora a angústia do distanciamento social, ou se o público obedece às ordens de ficar em casa.
- Em Hong Kong e Singapura, “já são 2 meses [desde a implementação das medidas] e as pessoas estão realmente muito cansadas”, diz Gabriel Leung da Universidade de Hong Kong. Dados recentes sugerem que o vírus pode estar a voltar mais rápido nestas duas cidades, colocando-as à beira de um grande surto, acrescenta.
- Além disso, longos períodos de *lockdown* para atrasar a evolução de uma doença têm impactos económicos catastróficos e podem devastar a saúde pública. “É uma disputa de três vias”, diz Leung, “entre proteger a saúde, proteger a economia e proteger o bem-estar e a saúde emocional das pessoas”.
- “As consequências económicas não são abordadas pelos modelos epidémicos”, diz Ira Longini, da Universidade da Flórida - mas isso pode ter que mudar.