



**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: 09/03/2020 e 10/03/2020

André Silva Pinto

Nuno Rocha Pereira

Serviço de Doenças Infeciosas, CHUSJ



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

# Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China

Emerg Infect Dis. 2020 Jun 17;26(6).

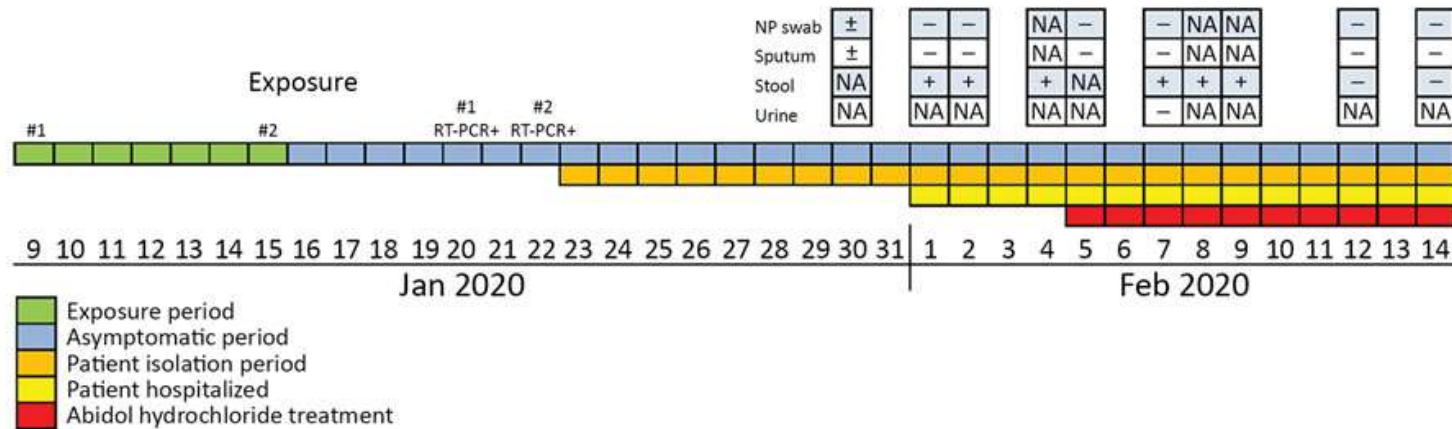
- Caso clínico de excreção do vírus SARS-CoV-2 nas fezes até 26 dias após exposição, com amostras respiratórias negativas
- Sexo masculino, 10 anos, assintomático, contacto próximo de 2 doentes com COVID-19 (durante festas e jogo de futebol; pais sem doença)
- 15 dias após última exposição, amostras respiratórias equívocas; 17 dias após última exposição, amostra fecal positiva para SARS-CoV-2; a amostra fecal manteve-se positiva mais 9 dias
- Sempre assintomático, sem alterações exame objetivo, TC tórax sem alterações
- **Qual a importância da eliminação fecal para a dinâmica de transmissão do SARS-CoV-2?**



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

# Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China

Emerg Infect Dis. 2020 Jun 17;26(6).





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

# Early Epidemiological and Clinical Characteristics of 28 Cases of Coronavirus Disease in South Korea

Osong Public Health Res Perspect. 2020 Feb;11(1):8-14

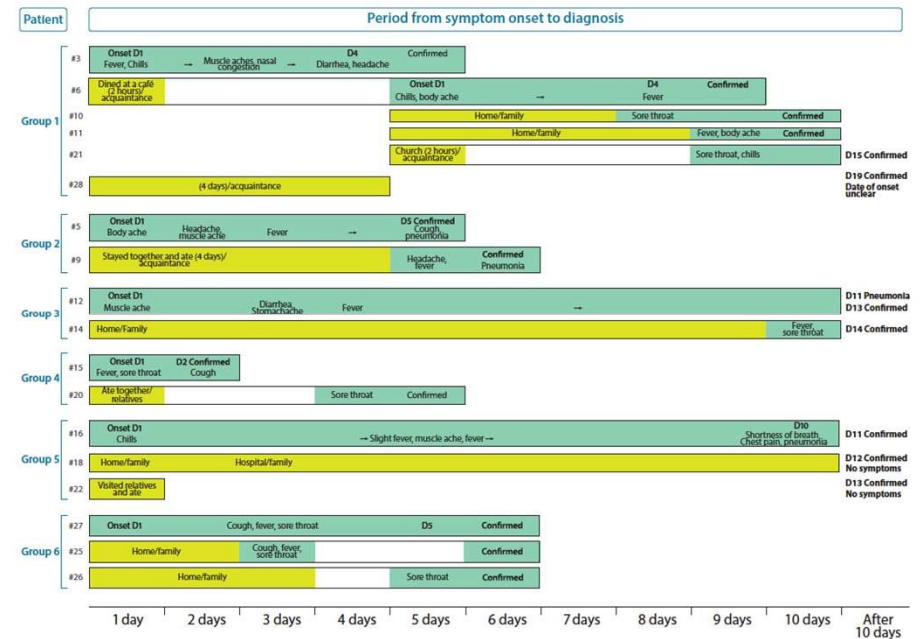
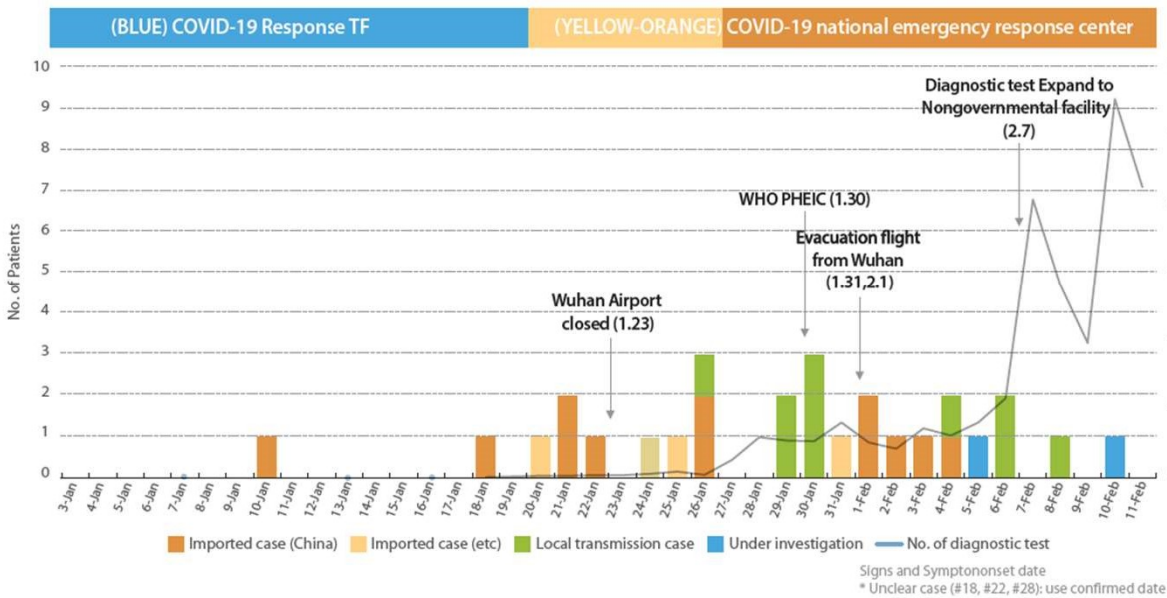
- Descrição dos primeiros 28 casos de COVID-19 na Coreia do Sul
- Na Coreia do Sul em 14 de fevereiro, 7242 suspeitas de COVID-19 tinham sido testadas e 28 tinham sido testados
- Sintomas iniciais: febre, dor garganta, tosse ou expectoração, calafrios e mialgias; 3 doentes assintomáticos; 18 com pneumonia. Período de incubação estimado: 4.6 dias
- Epidemiologia: 16 casos índice importados (57.1%), 10 infecções secundária na Coreia (7 1ª geração e 3 2ª geração) e 2 ainda em investigação; as infecções secundárias foram por contacto com membros da família ou conhecidos e o local suspeito de transmissão foi na maioria em casa



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

## Early Epidemiological and Clinical Characteristics of 28 Cases of Coronavirus Disease in South Korea

Osong Public Health Res Perspect. 2020 Feb;11(1):8-14





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

# Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60.

- Revisão dos principais fármacos usado para tratar a COVID-19
- Fármacos presentes em recomendações (chinesas): IFN-alfa, LPV/r, ribavirina, cloroquina, arbidol (ver tabela)
- Outros fármacos:
  - Favipiravir (inibidor da RNA polimerase, ativo em vários vírus de RNA) – resultado preliminares em 80 doentes (experimental com controlo): ação antivírica mais potente do que LPV/r e com menos efeitos laterais
  - Remdesivir (análogo nucleosídeo com ação antivírica de largo espectro) – inibição muito potente do SARS-CoV-2 com alta seletividade; ensaio clínico em curso
  - Darunavir – inibição *in vitro* do SARS-CoV-2
  - TMPRSS2 – bloqueia a entrada do vírus nas células
  - Imatinib – inibição da fusão dos viriões com a membrana endossómica
  - Outros agentes que podem ser eficazes: indinavir, saquinavir, ritonavir, atazanavir, darunavir, tipranavir, fosamprenavir, abacavir, bortezomib, elvitegravir, raltegravir, montelukast, cyclosporin



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

# Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60.

**Table 1. Antivirals included in the Guidelines (version 6) for treatment of COVID-19**

Drug	Dosage	Method of administration	Duration of treatment
IFN- $\alpha$	5 million U or equivalent dose each time, 2 times/day	Vapor inhalation	No more than 10 days
Lopinavir/ritonavir	200 mg/50 mg/capsule, 2 capsules each time, 2 times/day	Oral	No more than 10 days
Ribavirin	500 mg each time, 2 to 3 times/day in combination with IFN- $\alpha$ or lopinavir/ritonavir	Intravenous infusion	No more than 10 days
Chloroquine phosphate	500 mg (300 mg for chloroquine) each time, 2 times/day	Oral	No more than 10 days
Arbidol	200 mg each time, 3 times/day	Oral	No more than 10 days



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

# Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report

Int J Infect Dis. 2020 Mar 5.

- Caso clínico que reporta o retorno de positividade da zangaratoa orofarínge para SARS-CoV-2 no período de convalescência
- Mulher de 46 anos; COVID-19 diagnosticado a 24/01; tratada com oseltamivir, arbidol, LPV/r e moxifloxacina.
- Depois de 2 PCR negativos (a 28 e 30/01), o PCR da orofarínge voltou a ser positivo a 2/2; teve alta a 9/2 após 2 PCR negativos
- O SARS-CoV-2 concentra-se principalmente no pulmão (local de maior expressão do ACE-2) e resultados da zangaratoa da oro e nasofarínge podem ser falsamente negativos;
- **Recomendam que todos os doentes que têm alta (mesmo após 2 testes negativos) fiquem de quarentena em casa pelo menos mais 14 dias.**





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

# Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report

Int J Infect Dis. 2020 Mar 5.

**Table 1. The dynamics of oropharyngeal swab test of SARS-CoV-2 RNA**

Date	1-24	1-28	1-30	2-2	2-5	2-7	2-17
Day after onset	Day 8	Day 12	Day 14	Day 17	Day 20	Day 22	Day 32
SARS-CoV-2 RNA (copies/mL)	Positive	Negative	Negative	$4.56 \times 10^2$	Negative	Negative	Negative
Body temperature	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal

SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; RNA, ribonucleic acid

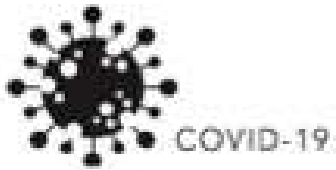


**Da emergência de um novo vírus humano  
à disseminação global de uma nova doença**  
— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

# Are children less susceptible to COVID-19?

J Microbiol Immunol Infect. 2020 Feb 25.

- Artigo que explora possíveis explicações para a COVID-19 ser menos frequente em crianças (0.9% 0-10 anos; 1.2% 10-19 anos)
- Já o SARS não teve mortalidade até aos 24 anos; o HCoV-NL63 é mais comum em adultos que em crianças
  - As crianças contactaram menos com o vírus (menos atividades *outdoor* e menos viagens internacionais), pelo menos numa fase inicial
  - Os adultos têm um sistema imunitário mais ativo e por isso mais associado a ARDS
  - As crianças têm tratos respiratórios mais saudáveis (menor exposição ao fumo do tabaco e poluição)
  - As crianças têm menos comorbilidades
  - As crianças têm uma distribuição e maturação dos recetores (ACE2) diferente



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

## “In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)”

(Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237)

- A evidência existente demonstra que a cloroquina poderá ter eficácia sobre SARS-CoV-2. A hidroxicloroquina é um análogo da cloroquina com menos interações farmacológicas e para a qual existe evidência *in vitro* de eficácia sobre o SARS. No entanto, não existem dados sobre a utilização de hidroxicloroquina no SARS-CoV-2.
- Neste estudo investigou-se a atividade *in vitro* da hidroxicloroquina quer para tratamento quer em uso profilático e *in silico* (com recurso adicional a modulação matemática) estudou-se a dose ideal do fármaco.
- **Resultados:**
  - A hidroxicloroquina apresentou melhor atividade *in vitro* do que a cloroquina, quer em uso terapêutico quer profilático.
  - Dose ideal de tratamento: **400 mg bid em D1, 200 mg bid D2-D5**
- Autores concluem que atendendo à maior eficácia antivírica e ao melhor perfil em termos de segurança, a hidroxicloroquina poderá ser um fármaco promissor no tratamento de infeções por SARS-CoV-2.
- Levantada também a hipótese de que para além do efeito antivírico possa também haver efeito imunomodulador que diminua a tempestade de citocinas que se associa ao desenvolvimento de ARDS.



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

“Of chloroquine and COVID-19)”

(Antiviral Res. 2020 Mar 5;177:104762. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104762)

- Cloroquina e hidroxicloroquina são fármacos habitualmente seguros e com poucos efeitos adversos. No entanto, a margem terapêutica da cloroquina é relativamente estreita.
- Vários estudos prévios demonstraram eficácia antivírica *in vitro* contra vários tipos de vírus quer da cloroquina quer da hidroxicloroquina. No entanto, nenhum desses achados foram confirmados *in vivo*.
- Recentemente, achados *in vitro* demonstraram a eficácia da cloroquina contra o SARS-CoV-2. Existem vários ensaios clínicos registados para estudar esta utilização *in vivo*.
- Dados preliminares de 100 doentes serão positivos mas não existe ainda publicação, pelo que os autores deste comentário aconselham cautela e apelam a que os dados já disponíveis possam ser pré-publicados.



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

### “Arguments in favor of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections.”

(Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 5:105933. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933)

- Revisão clássica com informação mais relevante sobre o remdesivir.
- O fármaco é um análogo dos nucleótidos que inibe a RNA polimerase dependente de RNA. De realçar que o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 apesar de terem uma homologia global de 82% possuem 96% de homologia em relação a esta enzima.
- Dados *in vitro* demonstram eficácia contra vários vírus (Ébola, Marburg, *Paramyxoviridae*, *Pneumoviridae*, SARS-CoV, MERS-CoV, etc).
- Parece ter elevada barreira genética e as estirpes resistentes identificadas têm menor *fitness* viral e patogenicidade.
- Utilização prévia num caso de doença por vírus Ébola e em ensaio clínico também de doença por vírus Ébola não documentou efeitos adversos significativos. No entanto, no caso do ensaio clínico também não foi documentado benefício terapêutico.
- Utilização num caso de COVID-19 no EUA com bons resultados clínicos. Dois ensaios clínicos encontram-se em curso, sendo o esquema terapêutico o seguinte:
  - **200 mg id D1, 100 mg id D2-D10**



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

“Exploring the reasons for healthcare workers infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China.”

(J Hosp Infect. 2020 Mar 5. pii: S0195-6701(20)30101-8. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.002)

- Carta aos editores em que os autores tentam encontrar explicações para as elevadas proporções de profissionais de saúde infectados. Apontam as seguintes causas:
  1. EPI inadequado no início da epidemia
  2. Exposição prolongada a número elevado de doentes infetados
  3. Ausência de repouso dos profissionais, elevada pressão para tratamento e intensidade de trabalho excessiva
  4. Escassez de EPI
  5. Ausência de treino eficaz para utilização de EPI
  6. Ausência de supervisão e monitorização da utilização de EPI



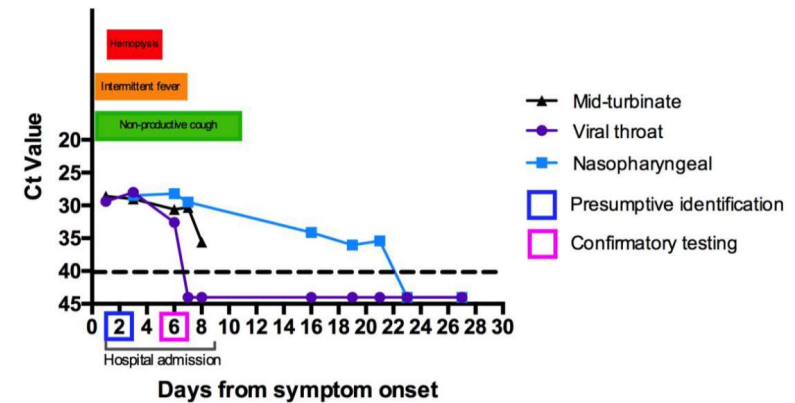
## Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença

— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

### “Diagnosis and Management of First Case of COVID-19 in Canada: Lessons Applied From SARS ”

(Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: ciaa227. doi: 10.1093/cid/ciaa227)

- Descrição do 1.º caso de COVID-19 internado no Canadá e das medidas de controlo de infeção implementadas.
- Doente do sexo masculino, 56 anos, recorreu a SU com tosse e febre com cerca de 24 h de evolução. Tinha regressado no dia anterior de Wuhan. Rx de tórax com pneumonia. Zangatoas da orofaringe e nasofaringe positivas para SARS-CoV-2.
- Alta em D8, mantendo isolamento no domicílio
- Esposa também diagnosticada com COVID-19
- Considerado curado ao 27.º dia após início de sintomas (2 testes negativos separados de 24h)





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

### “Diagnosis and Management of First Case of COVID-19 in Canada: Lessons Applied From SARS ”

(Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: ciaa227. doi: 10.1093/cid/ciaa227)

- **Medidas de controlo de infeção implementadas:**
  - Doente colocado em quarto de pressão negativa
  - EPI: Máscara N95, bata de mangas compridas, luvas, viseira
  - Auditorias periódicas à colocação e remoção do EPI
  - Registo de todos os profissionais com contato com doente
  - Limitação do número de profissionais com contato com doente
  - Dispositivos médicos de uso exclusivo
  - Material de refeição descartável
  - Limitação total das visitas mas possibilidade de contato telefónico frequente
  - Limpeza terminal realizada duas vezes com peróxido de hidrogénio 0,5%
- Destacam que contrariamente ao SARS havia preparação global dos profissionais em detrimento de equipa dedicada e que o equipamento era simples e todos estavam habilitados a usá-lo adequadamente