



**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: 12/03/2020 e 13/03/2020

André Silva Pinto

Nuno Rocha Pereira

Beatriz Prista Leão

Serviço de Doenças Infecciosas, CHUSJ



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

# Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China

N Engl J Med. 2020 Mar 12

- Análise retrospectiva das crianças hospitalizadas em Wuhan
- 366 crianças (<16 anos) hospitalizadas entre 7 e 15 Janeiro
- Infecções: influenza A 6.3%, influenza B (5.5%), SARS-CoV-2 (n=6, 1.6%)
- Mediana: 3 anos (intervalo: 1-7)
- Febre alta (n=6), tosse (n=6), vômito (n=4)
- Pneumonia (n=4)
- ICU (n=1)



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

— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

# Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19

Ann Intern Med. 2020 Mar 12.

- Caso clínico com descrição histopatológica do pulmão
- Histopatologia: dano alveolar difuso
- Imunofixação para SARS-CoV-2: expressão proeminente nas células epiteliais alveolares



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

# Supporting the Health Care Workforce During the COVID-19 Global Epidemic

JAMA. 2020 Mar 12.

- Viewpoint da JAMA
- A taxa de mortalidade global é de 3.4% mas na Coreia é de 0.6%
- 2 efeitos sobre o sistema de saúde: a sobrecarga pela falta de capacidade do sistema; os efeitos sobre os trabalhadores
- A utilização de medidas de contacto e gotícula (mascara, luvas, avental e proteção ocular) deve ser feito em todas os doentes com sintomas respiratórios
- Em contexto ambulatorio, o uso de máscara cirúrgica no médico e doente dá proteção semelhante ao uso da N95



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

# A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias.

Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. doi: 10.1093/cid/ciaa247

- Estudo comparativo de doentes com pneumonia: 19 doentes com COVID-19 vs. 15 doentes sem COVID-19 (excluído por rastreio em zaragatoa da orofaringe e/ou expetoração a cada 2 dias durante os 7 primeiros dias de clínica)
  - Todos os doentes tinham tido exposição a casos confirmados de COVID-19 ou estado em Hubei antes do início da doença
  - Todos os doentes apresentaram alterações no TC tórax
  - Nenhum doente necessitou de admissão em UCI

## Diferenças nos doentes com COVID-19:

- **Padrão radiológico no TC:** pneumonia bilateral (78,95% vs. 26,67%) e com atingimento mais disperso, com padrão mosqueado e opacidades em vidro despolido (89,47 vs. 6,67%)
- **Alteração do perfil hepático:** elevação da AST (27,78% vs. 0), ALT (27,78% vs. 0), GGT (44,4% vs. 0), LDH (31,58% vs. 0)
- 2 doentes (vs. 0) tiveram **diminuição da SpO2** (92-93%)

## Sem diferenças entre COVID-19 e non-COVID-19:

- Tempo desde a exposição até sintomas (8 (6-11) vs. 5 (4-11))
- Sintomas mais comuns: **febre e tosse**
- Leucócitos dentro dos valores de referência, com **linfopenia e neutrofilia relativas** em cerca de 60% dos doentes
- **Elevação da PCR e da IL-6** na maioria dos doentes

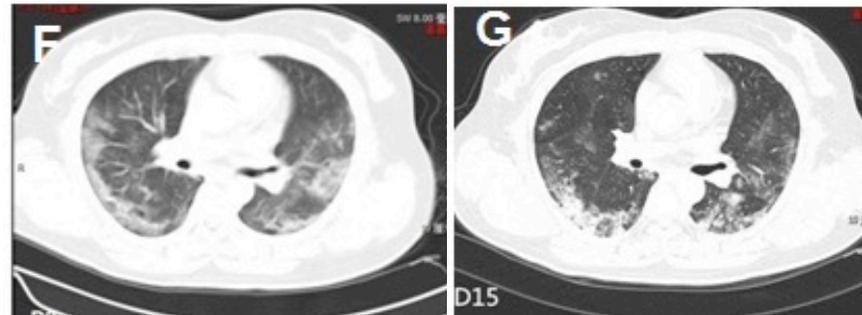
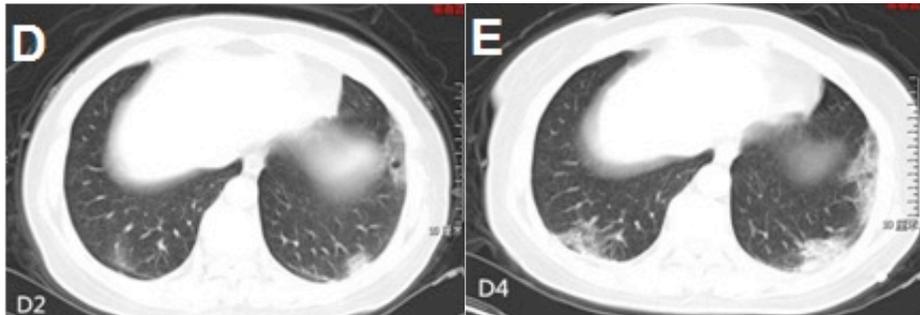


# Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

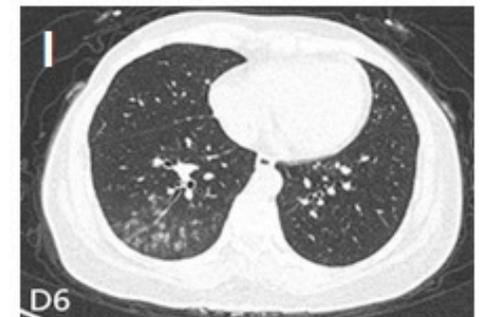
## A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias.

Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. doi: 10.1093/cid/ciaa247

### COVID-19



### Non-COVID-19





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

# A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias.

Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. doi: 10.1093/cid/ciaa247

	COVID-19 patients (n=19)	Non-COVID-19 patients (n=15)	p value
Age (y), Median (IQR)	48 (27~56)	35 (27~46)	-
Females, No. (%)	8 (42.11%)	9 (60.00%)	-
Bacterial/viral co-infection, No.(%)	2 (10.53)	2 (13.33)	-
<b>Duration from exposure to onset (d), median (IQR)</b>	<b>8 (6~11)</b>	<b>5 (4~11)</b>	-
Duration from onset to admission (d), median (IQR)	5 (3~9)	4 (2~7)	0.07
Clinical onset, No. (%)			
<b>Fever</b>	<b>15 (78.95)</b>	<b>14 (93.33)</b>	0.36
<b>Cough</b>	<b>9 (47.37)</b>	<b>12 (80.00)</b>	0.08
Sore throat	4 (21.05)	4 (26.67)	1.00
Headache	2 (10.53)	0 (0)	0.49
Fatigue	2 (10.53)	0 (0)	0.49
Diarrhea	1 (5.26)	1 (6.67)	1.00
Chest tightness	1 (5.26)	0 (0)	1.00
Abnormal auscultation of lung, No. (%)	2 (10.53)	5 (30.00)	0.20
<b>Chest CT findings No. (%)</b>			
<b>Unilateral pneumonia</b>	<b>4 (21.05)</b>	<b>11 (73.33)</b>	<b>0.005</b>
<b>Bilateral pneumonia</b>	<b>15 (78.95)</b>	<b>4 (26.67)</b>	<b>0.005</b>
<b>Multiple mottling and ground-glass opacity</b>	<b>17 (89.47)</b>	<b>1 (6.67)</b>	<b>&lt; 0.0001</b>

Variable (normal range)	COVID-19 (n=19)	Non-COVID-19 (n=15)	p value
WBC (4-10×10 <sup>9</sup> /L)	4.92 (1.26-7.63)	6.18(3.37-12.38)	0.30
<4	7/19(36.84%)	4/15(26.67%)	0.72
>10	0 (0%)	2/15(13.33%)	0.19
<b>Lymphocytes (1.1-3.2×10<sup>9</sup>/L)</b>	<b>0.97 (0.30-2.03)</b>	<b>1.11 (0.62-1.95)</b>	0.66
<b>&lt;1.1</b>	<b>12/19 (63.18%)</b>	<b>10/15 (66.67%)</b>	0.83
Ratio of neutrophils (45-75 %)	74.02 (55.30-93)	67.11 (29.7-82.5)	0.35
>75	11/18 (61.11%)	9/14 (64.29%)	0.85
<b>AST (15-40 U/L)</b>	34.9 (17.6-103.8)	21.3(13-35)	0.005
<b>&gt;40</b>	<b>5/18(27.78%)</b>	<b>0/14 (0%)</b>	<b>0.03</b>
<b>ALT (9-50 U/L)</b>	36.37 (11.8-85.0)	21.38 (13-35)	0.03
<b>&gt;50</b>	<b>5/18 (27.78%)</b>	<b>0/14 (0%)</b>	<b>0.03</b>
<b>γ-GT(7-45 U/L)</b>	42.17 (17.0-166.8)	23.14 (12-43)	0.04
<b>&gt;45</b>	<b>8/18 (44.44%)</b>	<b>0/14 (0%)</b>	<b>0.004</b>
<b>LDH (120-250 U/L)</b>	256.94 (150-750)	160 (103-227)	0.008
<b>&gt;250</b>	<b>6/19 (31.58%)</b>	<b>0/15 (0%)</b>	<b>0.02</b>
<b>α-HBDH (72-182 U/L)</b>	223.38 (124-373)	169.53 (124-220)	0.048
<b>&gt;182</b>	<b>6/8(75%)</b>	<b>3/15 (20%)</b>	<b>0.01</b>
CK (50-310 U/L)	92.69 (25-365)	81.87 (36-166)	0.93
>310	1/18 (5.56%)	0/15 (0%)	1.00
CRP (0-4 mg/L)	26.47 (10-127.1)	21.47 (0.4-142.2)	0.64
>4	18/19 (94.73%)	12/15 (80.00%)	0.3
IL-6 (0-7 pg/mL)	19.34 (8.7-45.3)	15.06 (4.4-33.9)	0.65
>7	6/7	8/11	1.00



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

# A case report of neonatal COVID-19 infection in China.

Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. doi: 10.1093/cid/ciaa225

- Mulher de 34 anos, grávida de 40 semanas, sem outros antecedentes de relevo além de hipotireoidismo medicado. Residente em Wuhan, com contacto próximo com mais de 15 doentes diagnosticados com COVID-19.
- Avaliada ~2h após o início de temperatura subfebril, com TC torácico com opacidades em vidro despolido nos LSE, LIE e LID. Colhida zaragatoa faríngea, que mais tarde foi positiva para SARS-CoV-2. Evolução clínica favorável.
- Cesariana às ~12h: bebé com boa vitalidade (Apgar 8/9), sem outras alterações além de líq. amniótico com evidência de mecónio.
- Durante a cesariana, a mãe utilizou respirador N95 e procedeu-se a clampagem do cordão umbilical e limpeza de sangue e líquido amniótico precoces. O bebé não teve contacto com a mãe após o parto e foi transferido para uma unidade de neonatologia isolada 10 minutos após o nascimento. Não houve aleitamento materno.
- O bebé manteve-se clinicamente estável e sem insuficiência respiratória, mas teve linfopenia, alteração do perfil hepático e elevação da CK e o Rx revelou espessamento do parênquima pulmonar. **Zaragatoa da orofaringe realizada às 36h de vida positiva para SARS-CoV-2** (rastreamento de múltiplas outras infeções víricas, bacterianas e parasitárias negativo).
- Pesquisa de SARS-CoV-2 no sangue do cordão umbilical, placenta e leite materno: negativa.
- Discussão:
  - **Não se pode excluir a hipótese de transmissão vertical in-utero** (possível virémia materna prévia, considerando lesões pulmonares já evoluídas)
  - Embora pareça menos provável, também **não se pode excluir transmissão nosocomial**, uma vez que a pesquisa só foi feita às 36h de vida



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

# Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China

Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. doi: 10.1093/cid/ciaa248

- Estudo retrospectivo com 452 doentes com COVID-19 (10/01-12/02), comparando doentes com **doença grave vs. ligeira-moderada**
- **Doentes com doença grave** [FR>30 cpm, SatO2 em repouso ≤93%, PaO2/FiO2 ≤300mmHg]: 286 doentes (63.3%)
  - Mais velhos (mediana 61 vs. 53 anos)
  - Maior prevalência de comorbidades (51% vs. 33.1%), particularmente HTA e doença cardiovascular
  - Maior probabilidade de ter dispneia (58.4% vs. 39.2%) e fadiga (51.4% vs. 39.2%)
  - Neutrofilia relativa e linfopenia mais marcadas (principalmente à custa de T<sub>CD4+</sub>), com aumento do ratio neutrófilos/linfócitos (NLR)
  - Diminuição mais marcada dos linfócitos T<sub>reg</sub>
  - Maior elevação de procalcitonina (0.1 vs. 0.05 ng/mL), PCR (57.9 vs. 33.2 mg/L) e ferritina (800.4 vs. 523.7 ng/mL)
  - Maiores valores de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1 and IL-6) e quimiocinas (IL-8), IgM ligeiramente diminuída; sem diferenças nos valores de complemento e restantes Ig
  - Maior ratio de células T naïve/memória
- Discussão:
  - O SARS-CoV-2 parece atuar maioritariamente em **linfócitos** (particularmente T), induzir uma **tempestade de citoquinas** e gerar **respostas imunitárias que levam a lesão orgânica**
  - Parece haver um possível papel para um **estado de hiperinflamação** na patogénese da COVID-19
  - **Disfunção/desregulação do sistema imunitário mais marcada nos doentes graves**
  - **A vigilância do ratio neutrófilos/linfócitos e das populações linfocitárias pode ser útil na triagem inicial de doentes graves**



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

# SARS-CoV-2 Infection among Travelers Returning from Wuhan, China

N Engl J Med. 2020 Mar 12. doi: 10.1056/NEJMc2003100.

- Várias estimativas sugerem que em Wuhan haverá substancialmente mais casos do que os oficialmente notificados, porque casos ligeiros poderão não ser/ter sido avaliados e testados.
- Compreender as implicações da transmissão da infecção por SARS-CoV-2 de pessoas assintomáticas ou com manifestações ligeiras é vital para a definição de estratégias de contenção.
- Dados de viajantes regressados de zonas com casos de COVID-19 podem ser úteis para estimar sua real incidência.
- O estudo acompanha 94 pessoas que embarcaram num voo de evacuação de Wuhan para Singapura a 30/01.
- Todas os passageiros viajaram de máscara cirúrgica e estavam apiréticos no momento do check-in e do embarque.
  - Chegada a Singapura: nova triagem → 2 doentes febris → hospitalizados → **ambos positivos para SARS-CoV-2**
  - Os restantes 92 passageiros (2 a 82 anos) ficaram de quarentena em instalações do governo - verificados sintomas e temperatura 3x/dia
  - Dia 2. 4 pessoas relataram sintomas → hospitalizadas → teste negativo
  - Dia 3. 2 pessoas relataram sintomas → hospitalizadas → teste negativo
  - 76 pessoas **assintomáticas** testadas → **1 doente positivo** (que se manteve positivo por 2 semanas), **1 teste inconclusivo**
  - Dia 6. 87 pessoas assintomáticas foram testadas → todos os testes negativos
  - Dia 14. Final da quarentena, todas os passageiros permaneceram sem infeção



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

“2019 novel coronavirus patients’ clinical characteristics,  
discharge rate and fatality rate of meta-analysis”

J Med Virol. 2020 Mar 12. doi: 10.1002/jmv.25757

- Revisão sistemática e metanálise das séries de casos publicadas, centrada nas manifestações clínicas e mortalidade
- 10 estudos incluídos (1995 doentes, todas da china)
- Manifestações clínicas:
  - **Febre (88,5%)**
  - **Tosse (68,6%)**
  - **Mialgia ou fadiga (35,8%)**
  - Expectoração (28,2%)
  - Dispneia (21,9%)
  - Cefaleia ou tontura (12,1%)
  - Diarreia(4,8%)
  - Náuseas ou vômitos (3,9%)



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

“2019 novel coronavirus patients’ clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis”

(J Med Virol. 2020 Mar 12. doi: 10.1002/jmv.25757)

- **Achados laboratoriais:**

- Linfopenia (64,5%)
- Elevação de PCR (44,3%)
- Leucopenia (29,4%)
- Elevação de DHL (28,3%)

- **Predomínio do sexo masculino – 60%**

- **Mortalidade: 7%**

- 43% dos doentes falecidos tinha pelo menos uma das seguintes condições: > 60 anos, neoplasia, outras comorbilidades ou infeções major.



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

## “Novel Coronavirus (COVID-19) Epidemic: What Are the Risks for Older Patients?”

(J Am Geriatr Soc. 2020 Mar 12. doi: 10.1111/jgs.16407.)

- Carta ao editor sobre os riscos de COVID-19 nos doentes idosos e com comorbilidades
- Referência a estudo prévio que demonstra que os doentes admitidos a UCI com COVID-19 são mais velhos e têm mais comorbilidades
- Comorbilidades associadas a quadros mais graves: hipertensão, diabetes, doença cardiovascular e doença cerebrovascular
- Estudo prévio documento também progressão mais rápida para quadros graves nos idosos
- Essencial limitar disseminação aos idosos, nomeadamente nas instituições de cuidados continuados e lares
- Necessidade de reduzir eventos adversos associado a internamento (tromboembolismo venoso, infeções associadas a CVC, quedas, úlceras de pressão e delirium)



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

## “A report of clinical diagnosis and treatment of 9 cases of coronavirus disease 2019”

(J Med Virol. 2020 Mar 12. doi: 10.1002/jmv.25755)

- Série de 9 casos que descreve características clínicas, tratamento e outcome dos doentes
- 8/9 tiveram febre; 7/9 tosse
- Leucopenia e linfopenia comuns
- 2/9 com hipoxemia na admissão
- 4/9 considerados casos graves (mas nenhum com VMI!!)
- Casos graves tratados com: IFN-alfa 2b, Lopinavir/ritonavir, metiprednisolona, moxifloxacina e oxigênio nasal de alto fluxo (**NOTA: Contrário à maioria das recomendações que vi até agora**); Imunoglobulina e thymalfasin (??); prevenção da fibrose com Medicina tradicional chinesa (??)
- Casos moderados tratados com: IFN-alfa 2b, Lopinavir/ritonavir, moxifloxacina e oxigênio nasal de baixo fluxo
- Duração média de internamento 14 dias; todos os doentes tiveram alta
- Concluem os autores que os bons resultados se deveram à combinação de medicina convencional e tradicional chinesa
- **COMENTÁRIO (NRP):** A literatura que tem sido publicada é imensa e existe alguma de boa qualidade e depois existem artigos como este, segue a título de exemplo.



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

“Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases,  
Wenzhou, China, 2020”

(Emerg Infect Dis. 2020 Mar 12;26(6). doi: 10.3201/eid2606.200412)

- Descrição de cluster em centro comercial
- Vários casos associados a este cluster não tinham contato conhecido com casos confirmados levantando a possibilidade de transmissão indireta
- Autores assumem possibilidade de transmissão através de fomites (botões de elevadores, torneiras de casa de banho, etc) ou através de aerossolização em espaços fechados (elevador e casas de banho); relativamente a esta última possibilidade sabe-se que o MERS-CoV pode permanecer até 60 minutos no ar após aerossolização



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

## “Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020”

(Emerg Infect Dis. 2020 Mar 12;26(6). doi: 10.3201/eid2606.200412)

