



**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: 07/04/2020 e 08/04/2020

André Silva Pinto, Beatriz Prista Leão, João Paulo Caldas, Nuno Rocha Pereira, António Martins, Sílvia Policarpo, Elsa Alves Branco, Rafael Amorim Rocha, Fernando Freitas, Rita Filipe, Sara Lacerda, Cláudio Silva, Margarida Tavares

Serviço de Doenças Infeciosas, CHUSJ

Ana Henriques, Sofia Vilela, Inês Baía, Sara Soares, Raquel Costa, Paula Meireles

ISPUP



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

## ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia

Rivellese F, Prediletto E. Rivellese F, et al. *Autoimmun Rev.* 2020 Apr 3:102536. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102536.

### Revisão do papel da ECA2 na fisiopatologia da COVID-19

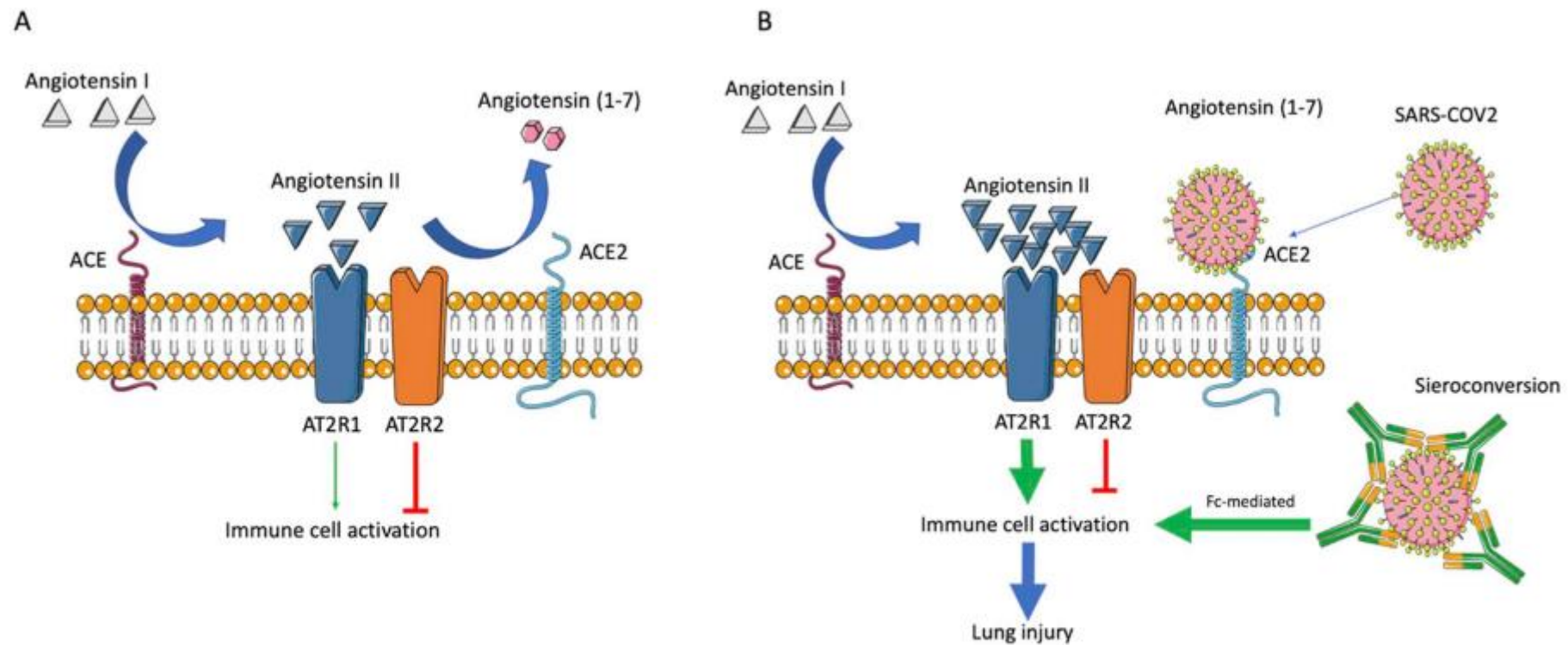
- Fisiologicamente:
  - A ECA2 inactiva a angiotensina II produzida pela ECA, servindo de mecanismo contrarregulador.
  - A angiotensina II tem efeitos vasoconstritores e pró-inflamatórios (activação de macrófagos, aumento da produção de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF-alfa).
  - A ECA 2 está presente nas células alveolares tipo 2, que constituem apenas 5% das células alveolares mas são responsáveis pela produção de surfactante e são o reservatório para a geração de novas células alveolares tipo 1 (95% das células alveolares).



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

## ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia

Rivellese F, Prediletto E, Rivellese F, et al. *Autoimmun Rev.* 2020 Apr 3:102536. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102536.



**Fig. 1..** Angiotensin system and the development of lung injury in COVID-19. A) steady state in physiological condition; B) excess of angiotensin II signaling via AT2R1 following downregulation of ACE2 because of SARS-CoV-2 infection results in immune cell activation and lung injury.

Abbreviations: ACE: Angiotensin convertin enzyme; ACE2: Angiotensin convertin enzyme 2; AT2R1: Angiotensin 2 receptor 1; AT2R2: Angiotensin 2 receptor 2



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

## ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia

Rivellese F, Prediletto E. Rivellese F, et al. Autoimmun Rev. 2020 Apr 3:102536. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102536.

- O SARS-CoV-2 liga-se à ECA2 através da sua proteína *spike*, conseguindo assim infectar as células da orofaringe
- Para além do acesso às células-alvo, a ligação à ECA2 também explica uma parte da fisiopatologia da doença, nomeadamente, o desenvolvimento de ARDS.
  - Ao ligar-se à ECA2 para entrar nas células, o vírus acaba por levar à infra-regulação da enzima – quer de forma directa, por se ligar à ECA 2, quer de forma indirecta, por causar a lise das células que expressam ECA2.
  - Dessa forma, perde-se o mecanismo de contrarregulação da angiotensina II e dos seus efeitos pró-inflamatórios. → **maior inflamação pulmonar.**
  - Para além dos mais, a lise selectiva das células alveolares tipo 2 leva a 1) uma redução da produção de surfactante, e 2) incapacidade de regeneração alveolar (os pneumócitos tipo 2 serviriam de reservatório para a produção de novos pneumócitos tipo 1). → **menor capacidade de regeneração pulmonar.**



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

## ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia

Rivellese F, Prediletto E. Rivellese F, et al. Autoimmun Rev. 2020 Apr 3:102536. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102536.

- **Indivíduos mais novos** têm níveis mais altos de ECA2 e células ECA2+, maior capacidade regenerativa pulmonar e resposta imune mais forte → capacidade de debelar o vírus com poucos sintomas.
- **Indivíduos mais idosos** têm níveis mais baixos de ECA2, assim como maior probabilidade de terem comorbilidades que afectem o sistema angiotensina ou que confirmam imunodepressão → a depuração viral mais lenta e o maior dano alveolar podem ultrapassar e capacidade de regeneração pulmonar.
- O risco maior de progressão para ARDS coincide com a seroconversão (7-14 dias após o início da replicação vírica), porque nessa fase se combinam
  - Macrófagos e células imunitárias activadas pela angiotensina 2
  - IgG de alta afinidade que também causa activação de macrófagos via receptor-Fc
- Até agora, não foi comprovado que o uso de IECAs agrave o curso da doença



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

## High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R, Sanche S, et al. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 7;26(7). DOI: 10.3201/eid2607.200282

### Revisão de dados epidemiológicos da infecção por SARS-CoV-2

- Estudar a dinâmica de uma infecção emergente, logo no seu início, é difícil, devido à escassez de informação sobre o novo agente, insuficiência de capacidade diagnóstica, alteração frequente da definição de caso, etc – explica a diferença dos valores encontrados neste estudo em relação aos prévios.
- No estudo actual, os autores baseiam-se essencialmente em 140 estudos de caso de doentes COVID-19 confirmados (sobretudo fora da província de Hubei) e em dados de viagens domésticas desde Hubei.
- O SARS-CoV-2 tem uma afinidade pela ECA2 superior à do SARS-CoV-1, o que pode explicar a elevada contagiosidade do vírus.



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

## High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R, Sanche S, et al. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 7;26(7). DOI: 10.3201/eid2607.200282

- Resultados:
  - Tempo entre exposição e início de sintomas: 4,2 dias
  - Tempo entre início dos sintomas e hospitalização: 1,5 dias
  - Tempo desde a admissão hospitalar até à alta: 11,5 dias
  - Tempo desde a admissão hospitalar até à morte: 11,2 dias
  - Tempo desde o início dos sintomas até à morte: 16,1 dias.
  - Taxa de crescimento: 0,29/dia.
  - Tempo de duplicação dos casos: 2,4 dias.
  - $R_0$ : 5,7
- Com um  $R_0=5,7$ , a imunidade necessária na comunidade para interromper a transmissão é cerca de 82% (*herd immunity*, conseguida através de exposição prévia ou vacinação).



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

High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis. DOI: [10.1093/ofid/ofaa102](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102)

- Descrição de **3 casos de COVID-19 grave tratados com imunoglobulina intravenosa em alta dose (IgIV)**, iniciada precocemente aquando de deterioração clínica, com boa recuperação
  - Amostra muito reduzida mas IgIV em alta dose, administrada em altura apropriada, poderá bloquear eficazmente a progressão da doença e melhorar o prognóstico da COVID-19
  - Dose de 0,3-0,5 g/kg peso corporal/dia durante 5 dias
    - Dose determinada com base em práticas bem estabelecidas de tratamentos imunomoduladores para outras doenças (como dças neuromusculares, PTI), tendo também em conta potencial disfunção cardíaca e renal em doentes com COVID-19
  - Sem relato de efeitos laterais
  - Melhoria significativa precoce após administração de IgIV, com apirexia em 1-2 dias e melhoria da dificuldade respiratória em 3-5 dias
  - Factores confundidores: uso concomitante de antivíricos (oseltamivir num doente, lopinavir/ritonavir noutro) e corticoterapia num doente; um doente tratado cronicamente com antagonista dos receptores da aldosterona, consequentemente com maior expressão de receptores ECA2, o que pode ser um factor protector na COVID-19
  - *Timing* da utilização de IgIV decisivo - provável benefício limitado quando já está instalado dano sistémico
  - Está em curso um ensaio clínico controlado aleatorizado para avaliar a eficácia de IgIV em alta dose em COVID-19 grave (NCT 04261426)





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

## High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis. DOI: [10.1093/ofid/ofaa102](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102)

- IgIV:
  - Hemoderivado contendo IgG policlonal isolada e recuperada de doadores saudáveis, usada há >30 anos como tratamento imunomodulador para doenças autoimunes e inflamatórias, profilaxia e tratamento de infecções graves
  - Mecanismo proposto de actuação: mediação pelos receptores Fc e Fab
  - Vários benefícios clínicos e boa tolerância em casos de SARS e MERS
  - Considerando a eficácia na imunização passiva e modulação inflamatória e perfil de segurança, poderá ser uma opção promissora em fases precoces de deterioração clínica de COVID-19
- Pela análise das TC, a maioria das lesões inicia-se na periferia, especialmente na região subpleural quando se desenvolve SDRA, o que sugere uma distribuição ou disseminação de factores patogénicos hematogénea ou linfática, em vez da inspiração directa
- 3 estádios de evolução da COVID-19:
  - **Fase inicial:** aquisição do vírus e subsequente viremia. Melhor *timing* para início de antivíricos
  - **Fase de aceleração:** em alguns doentes; lesão 2ária induzida pelo vírus em alguns órgãos e tecidos e tempestade inflamatória), linfocitopenia progressiva e elevação de parâmetros inflamatórios. Os primeiros dias de deterioração podem representar um altura crítica em que a supressão da inflamação pode salvar o doente de lesões imunomediadas fatais. Se a aceleração da doença puder ser interrompida, o prognóstico até será bom mesmo que não se administrem antivíricos
  - **Fase de recuperação**



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

High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with  
Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis. DOI: [10.1093/ofid/ofaa102](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102)

**Caso 1:** homem, 56 anos, 66 kg, saudável



**19 jan:**

Odinofagia, febre  
Oseltamivir +  
azitromicina

**21 jan:**

TC: infiltrados intersticiais  
difusos, espessamento pleural  
à direita  
Apirético, TA 125/80 mmHg,  
FC 86 bpm, SpO2 96% em aa,  
FR 20 cpm, ACP sem alt  
Linf 480/uL, VS 49 mm,  
PCR 57,8 mg/L  
Zaragatoa SARS-CoV-2 +  
Atg Influenza –  
Início de moxifloxacina

**26 jan:**

Tosse, dispneia  
SpO2 91% aa  
PCR 106.2 mg/L  
TC com agravamento

**28 jan:**

IgIV 25g/dia  
Resolução da febre

**3 fev:**

SpO2 97-98% em aa  
2º teste de cura NEG

**2 fev :**

Suspensão de moxifloxacina  
1º teste de cura NEG

**5 fev:**

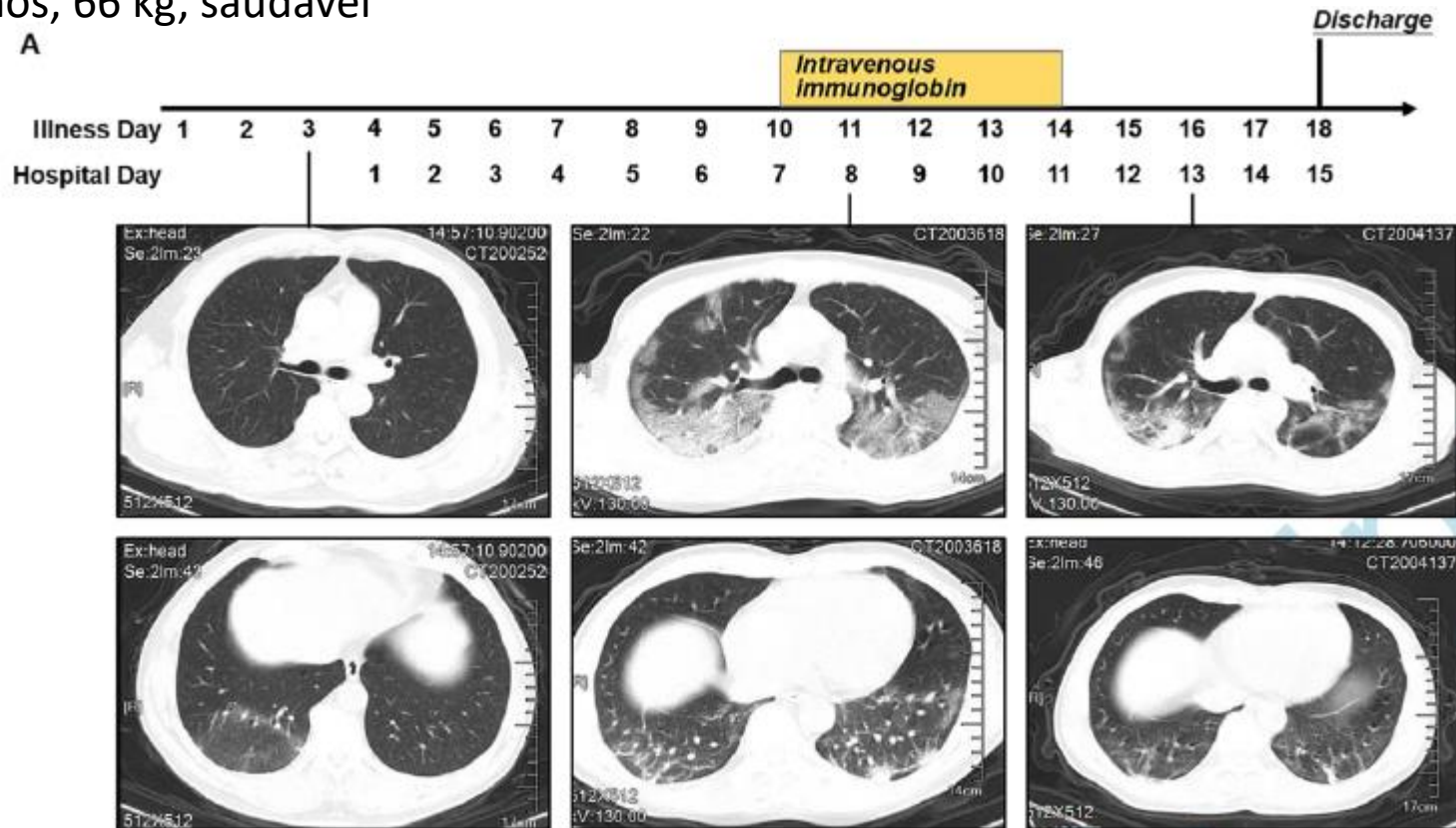
Linf 1600/uL  
VS 31 mm  
PCR < 5 mg/L  
TC com melhora  
Alta



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

High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis. DOI: [10.1093/ofid/ofaa102](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102)

**Caso 1:** homem, 56 anos, 66 kg, saudável






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

High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis. DOI: [10.1093/ofid/ofaa102](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102)

**Caso 2:** homem, 34 anos, 63 kg, HTA medicado com valsartan e felodipina

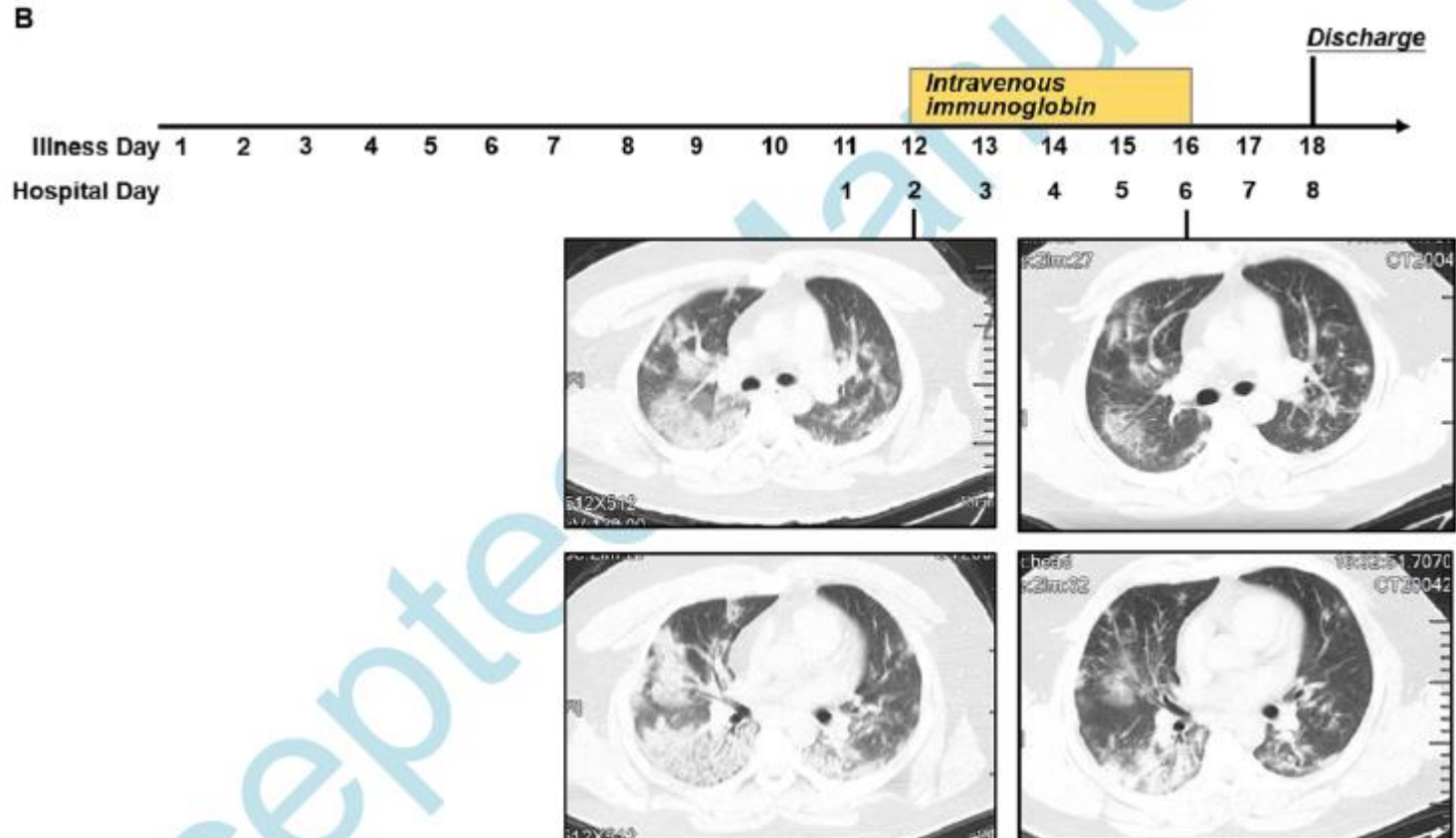
		Apirexia ao 2º dia de tratamento	5 fev: Alta
Febre e tosse seca nos 10 dias anteriores Dispneia desde 28 jan	 <b>29 jan:</b> T 37.5°C, TA 138/90 mmHg, FC 86 bpm, FR 26 cpm, SpO2 90% aa 97 mil plaq/uL, VS 58 mm, PCR 82 mg/L, CK 1081 U/L, miog 153.8 ng/mL IgM- para Inf A e B, VSR, PB19, parainfluenza, adenovírus, vírus da parotidite, Zaragatoa SARS-CoV-2 +	<b>30 jan:</b> TC com infiltrados e opacidades bilaterais, ++ drt Início IgIV 25g/dia	<b>3 fev:</b> Melhoria franca imagiológica Teste de cura NEG



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

High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis. DOI: [10.1093/ofid/ofaa102](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102)

**Caso 2:** homem, 34 anos, 63 kg, HTA medicado com valsartan e felodipina





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

## High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis. DOI: [10.1093/ofid/ofaa102](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102)

**Caso 3:** mulher, 35 anos, saudável

**19 jan:**

Mal estar, T  
máxima  
37.3°C, tosse

**22 jan:**

Febre 39°C, sem dificuldade  
respiratória

Apirexia ao 1º dia de tratamento  
2 dias depois SpO2 98% em aa  
Testes de cura NEG em 2 e 3 fev  
Melhoria imagiológica

**9 fev:**  
Alta



**20 jan:**

TC com opacidades em  
vidro despolido ligeiras  
Zaragatoa SARS-CoV-2 +  
Início de LPV/r, total 2  
semanas

**24 jan:**

TA 105/68 mmHg, FC 91 bpm,  
SpO2 98% aa, FR 20 cpm, AP  
normal  
Linf 850/uL, PCR 41,4 mg/L  
IgM- para Inf A e B, VSR, PB19,  
parainfluenza, adenovírus,  
vírus da parotidite,  
Agravamento imagiológico

**29 jan:**

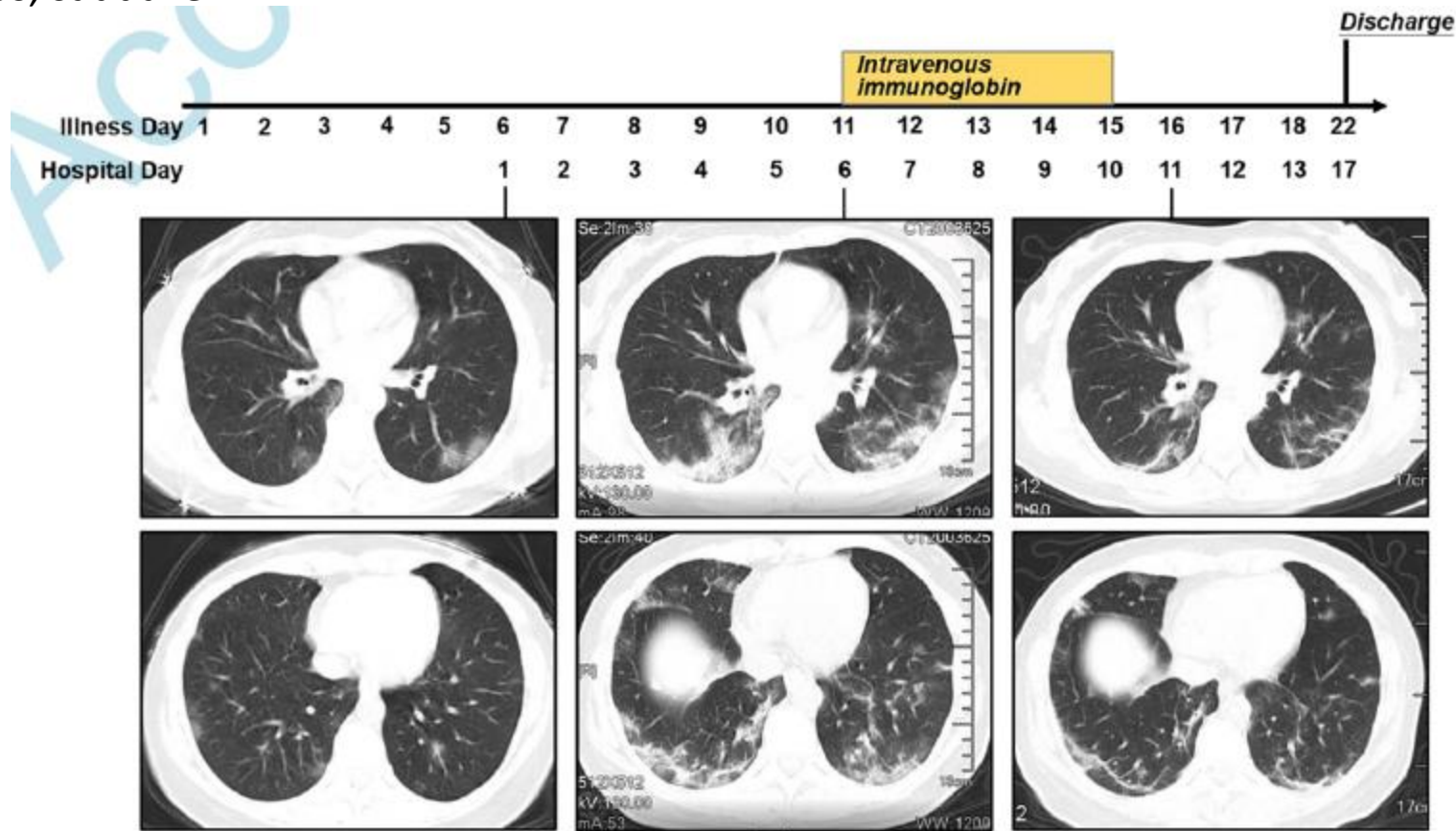
Dispneia, SpO2 92% aa  
Agravamento imagiológico  
Linf 600/uL, PCR 69,5 mg/L  
IgIV 25 g/dia, total 5 dias  
Metilprednisolona 40 mg/dia, total  
3 dias



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

High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis. DOI: [10.1093/ofid/ofaa102](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102)

**Caso 3:** mulher, 35 anos, saudável





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

## Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy

Journal of Autoimmunity. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102442>

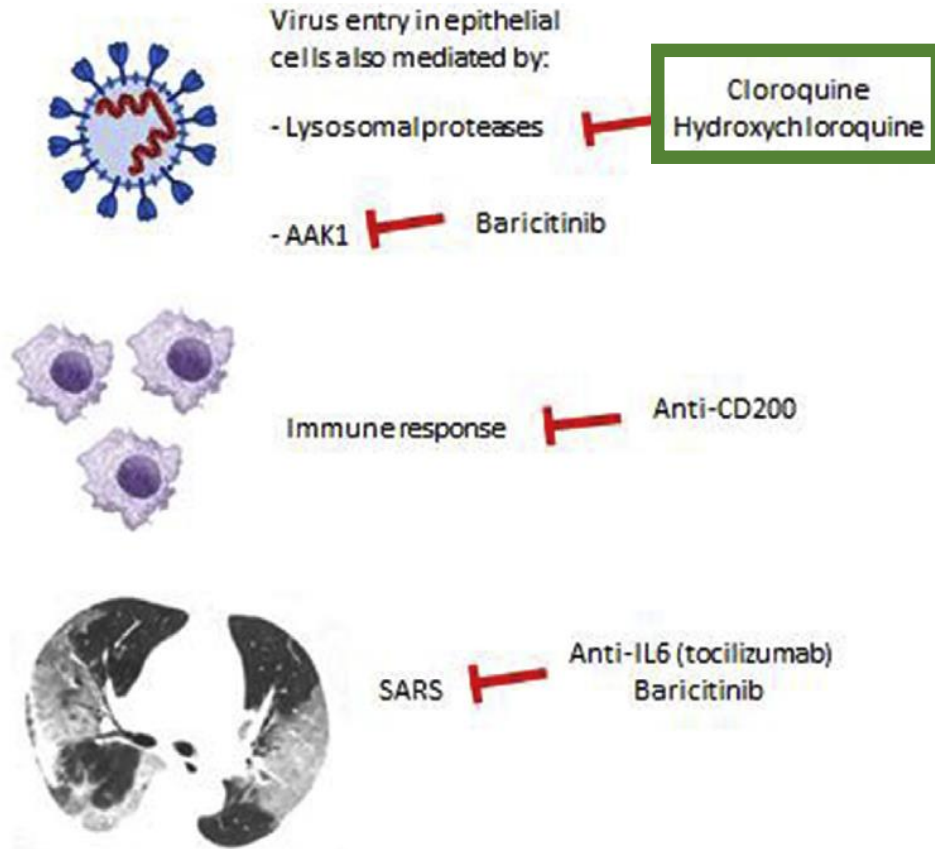
- Chamada de atenção à importância da COVID-19 em doentes reumatológicos, particularmente naqueles sob terapêutica imunossupressora, pela ideia geral de que essa será deletéria em doentes com intercorrências infecciosas → pode levar ao abandono terapêutico e *flare* da doença de base, que por si só conferirá risco acrescido de infecção.
- Papel da tempestade de citocinas na gênese das complicações pulmonares e ARDS → base que fundamenta o papel de fármacos imunossupressores no tratamento de pacientes selecionados que desenvolvem uma síndrome secundária à COVID-19 (Síndrome de Libertação de Citocinas – SLC), frequentemente fatal. Exemplos: tocilizumab e inibidores da JAK-cínase.
- Citocinas e quimiocinas desempenham um papel fundamental na resposta imune contra vírus, com alteração da sua produção demonstrada previamente no SARS e MERS: redução da produção de citocinas antivirais (como IFN- $\alpha$ / $\beta$ ) e aumento das pró-inflamatórias, como a IL-1 e IL-6 → implicações na severidade da doença e ocorrência da SLC.





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

## Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy



Atuam inibindo a clivagem de uma proteína da superfície viral pelas proteases lisossômicas após a sua ligação ao receptor ACE2, impedindo a cascata de sinalização que facilita da entrada do vírus na célula hospedeira.

Dados preliminares demonstram benefício em termos de melhoria imagiológica e encurtamento do tempo de doença.

**Hidroxicloroquina** (Vs cloroquina): efeito antiviral mais potente e com melhor perfil de segurança.

Posologia: dose de carga 800 mg em D1, seguido de 400 mg/dia até D5.

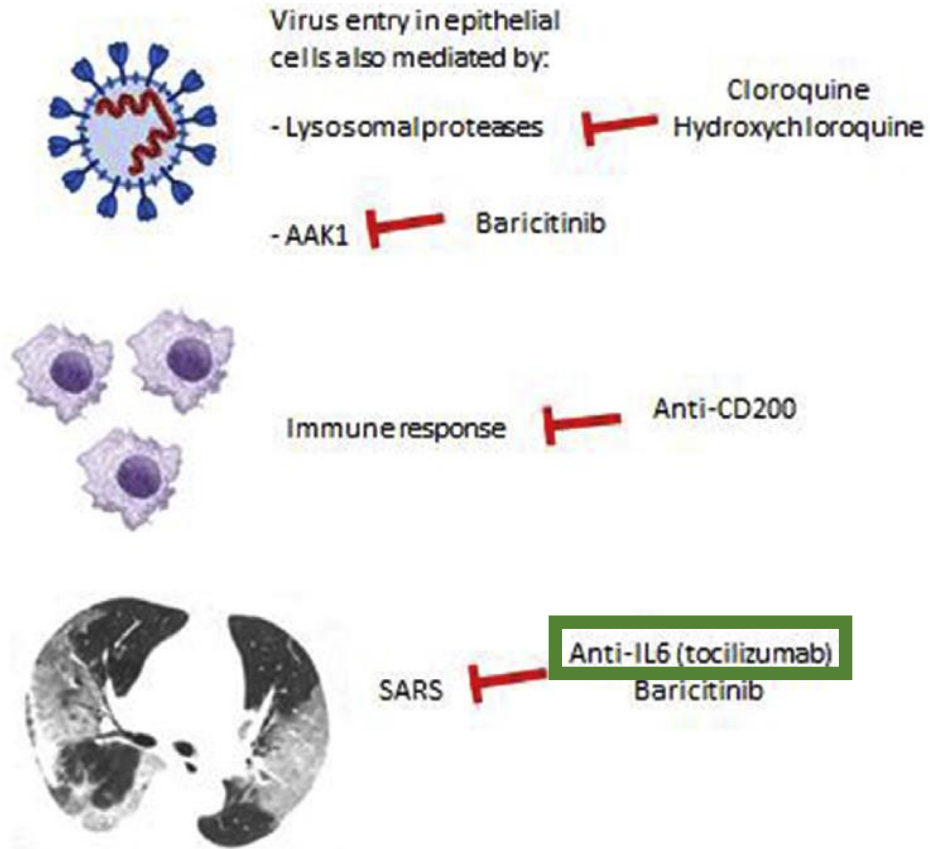
Doentes previamente medicados com HCQ por doença reumatológica devem manter essa terapêutica se infectados por SARS-CoV-2, privilegiando o efeito antiviral e imunomodulador do fármaco, em detrimento do imunossupressor.

Fig. 1. Representation of possible mechanisms of action of anti-rheumatic drugs in coronavirus infection. AAK1 = AP2-associated protein kinase 1; SARS = severe acute respiratory syndrome.



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

## Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy



**Tocilizumab:** anticorpo monoclonal anti-recetor da IL-6

Demonstrados níveis plasmáticos mais elevados de IL-6 em doentes com COVID-19, associados a maior gravidade e prognóstico da doença. Implicação clara no desenvolvimento da SLC.

Administrada dose única de tocilizumab (400 mg ev) em 21 doentes na China com síndrome respiratória grave → em poucos dias, 90% dos doentes recuperaram e as opacidades pulmonares desapareceram. \*\*\*

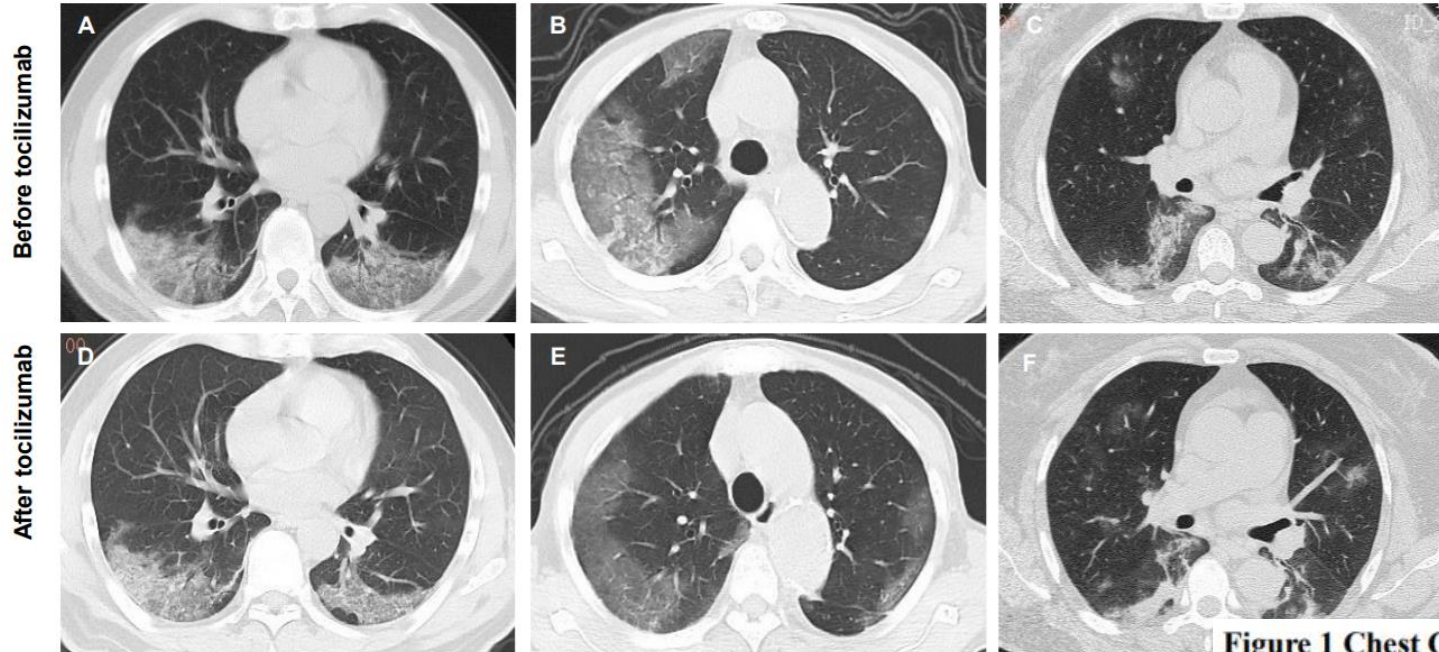
Papel promissor como terapêutica de resgate em casos de ARDS.

Fig. 1. Representation of possible mechanisms of action of anti-rheumatic drugs in coronavirus infection. AAK1 = AP2-associated protein kinase 1; SARS = severe acute respiratory syndrome.



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

\*\*\* M. Xu Xh, T. Li, W. Sun, D. Wang, B. Fu, Y. Zhou, X. Zheng, Y. Yang, X. Li, X. Zhang, A. Pan, H. Wei, Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab, ChinaXiv, 2020; 20200300026.

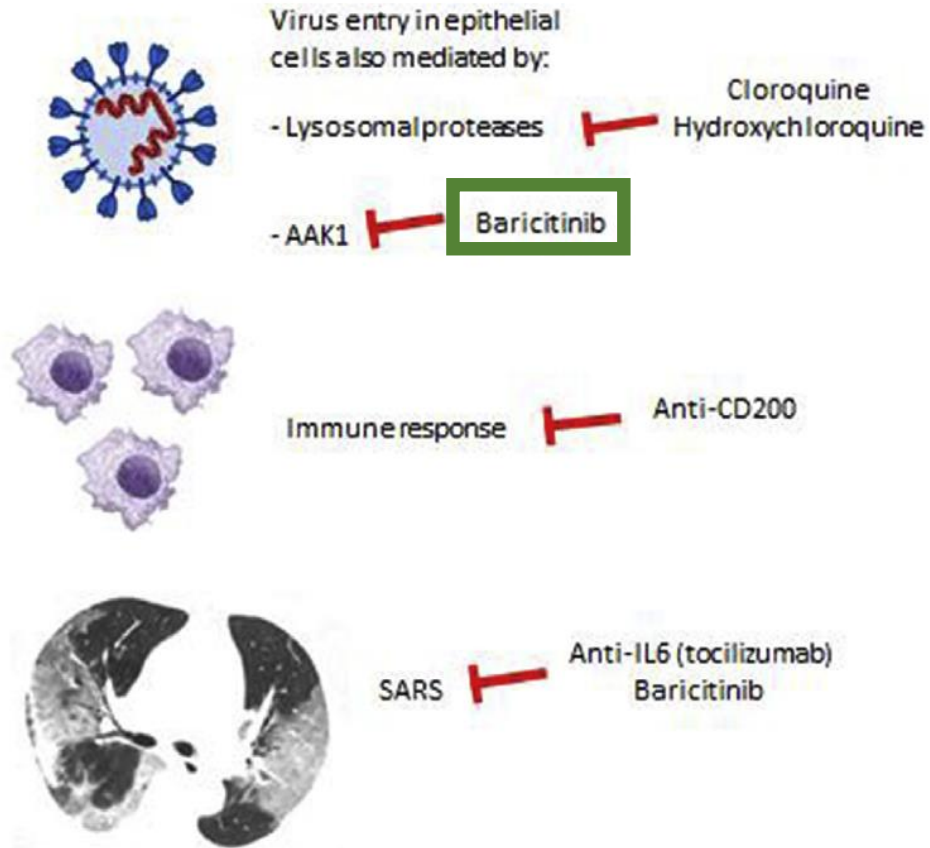


**Figure 1** Chest CT scans showed significant remission in both lungs in patients after the treatment of tocilizumab. (A-C) Computed tomography (CT) showed plaque-like and ground-glass opacities before the treatment with tocilizumab. (D-F) Chest CT showed diffuse infiltration in both lungs but the lesions were clearly absorbed after the treatment with tocilizumab. Panel A, D belongs to a 55-year-old male patient, presented with fever, cough and phlegm as the first symptom and the lesions were absorbed on the fifth day after tocilizumab. Panel B, E belongs to a 82-year-old male patient, presented with fever as the first symptom and the lesions were absorbed on the fifth day after tocilizumab. Panel C, F belongs to a 32-year-old male patient, presented with fever, cough and phlegm as the first symptom and the lesions were absorbed on the fourth day after tocilizumab.



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

## Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy



**Baricitinib:** fármaco oral usado no tratamento da AR. Funciona como inibidor das JAK 1 e 2, enzimas associadas à sinalização intracelular.

Elevada afinidade para a AAK1: bloqueio da AAK1 → inibição da endocitose mediada por recetores (impede entrada do vírus nas células). Interfere ainda com a montagem das partículas víricas no espaço intracelular.

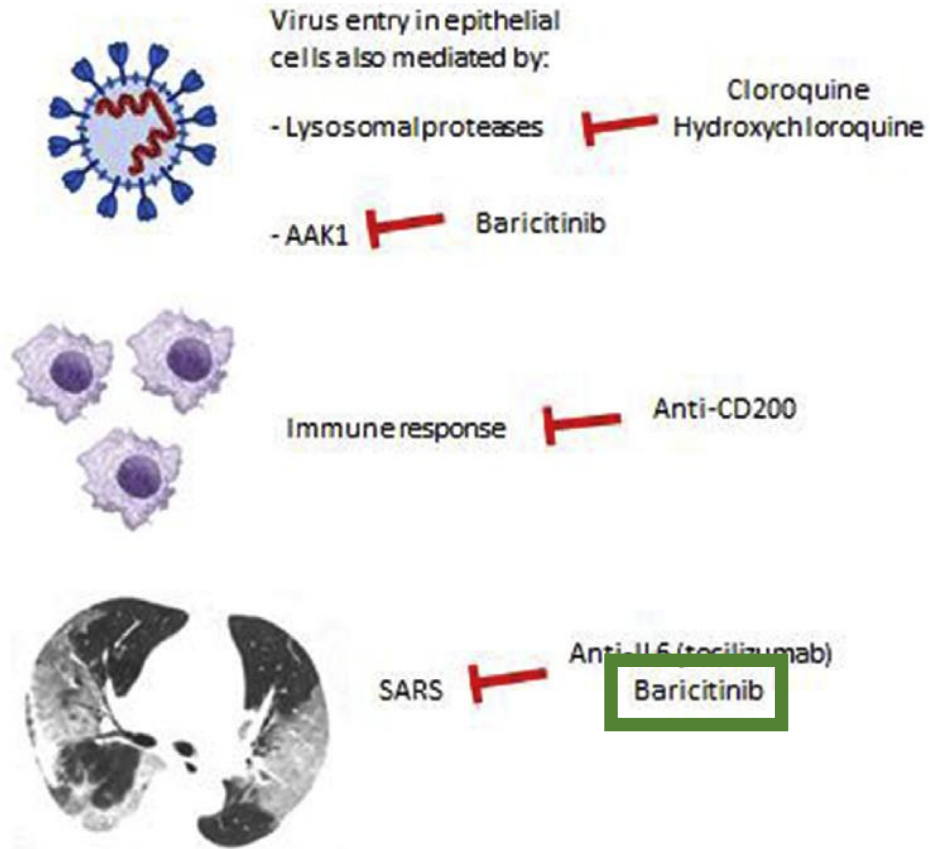
Dose terapêutica: 2 a 4 mg PO, 1id

Fig. 1. Representation of possible mechanisms of action of anti-rheumatic drugs in coronavirus infection. AAK1 = AP2-associated protein kinase 1; SARS = severe acute respiratory syndrome.



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

## Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy



2º mecanismo de ação do Baricitinib: bloqueio da sinalização dependente dos recetores do IFN alfa e beta.

Equilíbrio entre:

Redução da ação antiviral do IFN → maior replicação vírica



Redução da sinalização do IFN → menor probabilidade de doença pulmonar grave

Balanço difícil entre a resposta imune adequada para prevenir a replicação do vírus e a resposta imune exagerada que provoca doença pulmonar grave.

Fig. 1. Representation of possible mechanisms of action of anti-rheumatic drugs in coronavirus infection. AAK1 = AP2-associated protein kinase 1; SARS = severe acute respiratory syndrome.



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

## Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy

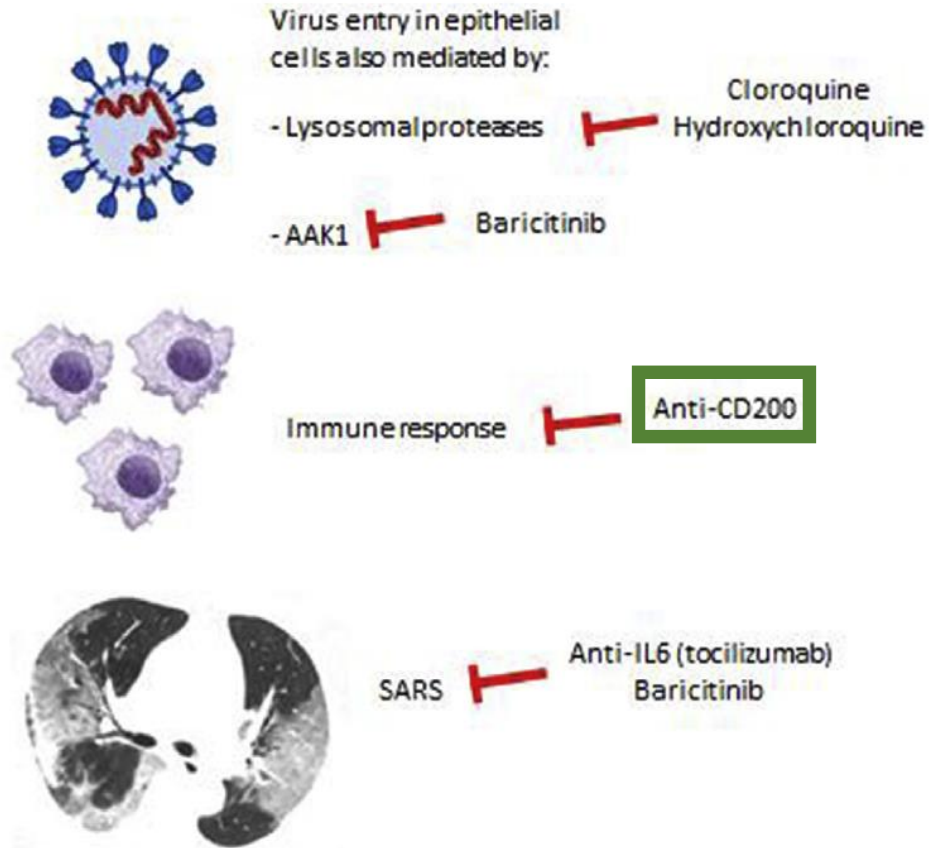


Fig. 1. Representation of possible mechanisms of action of anti-rheumatic drugs in coronavirus infection. AAK1 = AP2-associated protein kinase 1; SARS = severe acute respiratory syndrome.

### Inibidores dos Checkpoints

Mecanismo de evasão dos checkpoints do sistema imune usado pelas células tumorais e microorganismos patogênicos para escapar à vigilância imunitária.

Exemplo do sistema CD200-CD200R1: regula negativamente a resposta imune com o objetivo de prevenir uma resposta inflamatória excessiva/exagerada a diferentes *triggers*.

Inibição do CD200 → efeitos benéficos na infecção por coronavírus pelo restauro da produção de IFN e aumento da eliminação viral.

Fármacos usados no tratamento de vários cânceros. Pouco estudados no âmbito de infecções.



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

## Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy

### Nota para o papel da resposta IFN tipo 1

- Doentes com COVID-19 são incapazes de montar uma resposta IFN tipo 1 válida e atempada (mecanismos desconhecidos) → em modelos de rato, uma resposta INF tipo 1 tardia (com pico dos seus níveis mais tardio e persistência de níveis elevados posteriormente) está associada a mortalidade por doença pulmonar grave devido ao recrutamento de macrófagos altamente inflamatórios para o pulmão.
- O timing e a duração das respostas INF tipo 1 são cruciais na determinação do efeito benéfico ou deletério na infeção
- Autores alertam para a necessidade de mais estudos para esclarecer o papel das respostas INF tipo 1 e do bloqueio das vias de sinalização dependente do IFN na infeção por SARS-CoV-2.



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

## Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy

**Table 1**

Recommendations proposed for rheumatic diseases during CoViD-19 pandemic.

---

- 1- Do not discontinue immunosuppressive treatment
  - 2- Follow the recommendations for infection prevention suggested by the Italian Ministry of Health, in particular avoid contact with crowded places. Smart working is encouraged.
  - 3- Chloroquine and hydroxychloroquine seem to have some efficacy on SARS-CoV2 infection.
  - 4- Chronic immunomodulatory therapies, including biologic drugs, must be guaranteed for rheumatic patients. This includes tocilizumab and baricitinib availability for patients chronically taking these compounds, as they may start to be used to treat CoViD-19 severe pneumonia cases.
  - 5- Outpatients clinics, albeit with limited activity, should be guaranteed for biologic therapies, as the National Health System has authorized people to move for very specific reasons such as health issues. For all patients, consulting should be made available using media that exclude a person-to-person relationship.
- 

Abandono da terapêutica habitual é desaconselhado → prevenção da infeção deve passar por evitamento do contacto social e isolamento.

Se um doente reumatológico desenvolver sintomas de infeção, deve suspender o tratamento imunossupressor durante o tempo da infeção → Exceção: Hidroxicloroquina, cuja toma não deve ser interrompida.

Sem evidência suficiente que permita recomendar a manutenção da toma de inibidores da IL-6 e das JAK, dado o seu potencial efeito adverso no clearance viral.





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

## A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2

*International Journal of Infectious Diseases*, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>

- 24-year-old man
- Day 1: headache, generalized fatigue and fever
- Day 2: assumido influenza (apesar de teste negativo) -> Laninamivir and antipyretic agents
- Day 5: worsening of symptoms, headache, sore throat. “chest x-ray examination and blood test resulted in negative findings”.
- Day 9: found lying on the floor with consciousness disturbance -> immediately transferred to hospital by ambulance. During emergency transport, he presented with transient generalized seizures for about a minute. Upon arrival at hospital, Glasgow coma scale of 6 (E4 V1 M1). Neck stiffness



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

## A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2

*International Journal of Infectious Diseases*, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>

Exames complementares de diagnóstico:

- ↑ white cell count (neutrophil dominant), ↓ lymphocytes, ↑ C-reactive protein
- Brain CT: no evidence of brain edema.
- Chest CT: small ground glass opacity on the right superior lobe and both sides of the inferior lobe.
- lumbar puncture: CSF clear and colorless, initial pressure >320 mmH<sub>2</sub>O. cell count 12/μL (2 PMN);
- Anti- HSV 1 and VZV IgM Ab not detected in serum samples.
- RT-PCR SARS-CoV-2: nasopharyngeal swab negative and CSF positive.



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

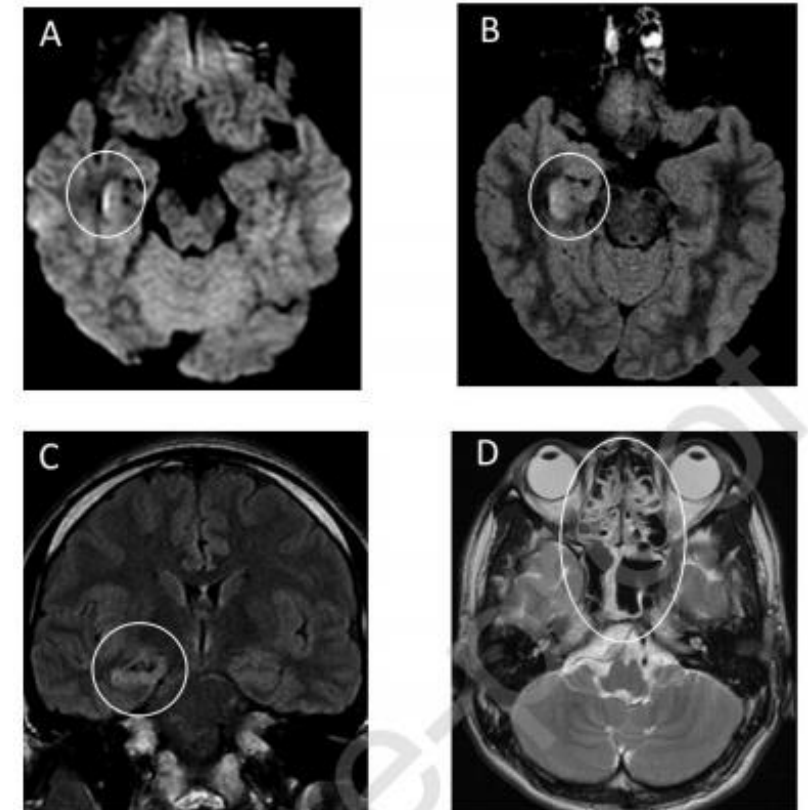
## A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2

*International Journal of Infectious Diseases*, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>

- endotracheal intubation and mechanical ventilation were required because of multiple epileptic seizures -> transferred to the ICU with the clinical diagnosis of meningitis and viral pneumonia.
- empirically started on intravenous (IV) ceftriaxone, vancomycin, aciclovir and steroids. Levetiracetam IV for seizure. Favipiravir via nasogastric tube for 10 days since day 2.
- Brain MRI (performed 20 hours after admission to the ICU): right lateral ventriculitis and encephalitis mainly on right mesial lobe and hippocampus -> hippocampal sclerosis accompanying post convulsive encephalopathy?
- day 15 (data de escrita do artigo): continuing treatment for bacterial pneumonia and impaired consciousness due to encephalitis associated with SARS-CoV-2 in ICU.

Autores fazem referência a estudo em que se detetou SARS-CoV por RT-PCR em cérebros em autópsias, particularmente no hipocampo e sublinham a semelhança no genoma e igual recetor dos dois CoVs.

Na literatura há pelo menos 2 case reports de deteção de SARS-CoV em CSF





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

## Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment?

Lancet Infect Dis. 2020 Apr 3:S1473-3099(20)30262-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30262-0.

- Baricitinib: inibidor da via JAK-STAT + possível diminuição da infectividade do vírus, por inibição da endocitose mediada por clatrina.
- Pode parecer ilógico inibir o JAK1 e JAK2, tendo em conta que os efeitos antivíricos dos IFN são largamente mediados por esta via, no entanto os ensaios clínicos com IFN têm demonstrado efeitos inconsistentes e, por vezes, patogénicos
- Os autores sugerem que **a administração sistémica de IFN $\alpha$  e/ou de IFN $\beta$  a doentes com necessidade de internamento por COVID-19 poderá ser prejudicial**
- Os autores não recomendam o uso do Baricitinib em doentes assintomáticos ou com doença que não exija internamento
- Em caso de doença pelo menos moderada, a requerer internamento hospitalar, o pico da carga vírica ocorre pelos 7 dias de sintomas e, a partir daí, decresce progressivamente
- **Um estado de hiper-inflamação é responsável pela fase de doença grave que ocorre em alguns doentes – nesta fase de tempestade de citocinas, são detectados altos níveis de IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  e IL-6, que sinalizam pela via JAK-STAT – o bloqueio desta via pode ser uma estratégia útil no tratamento da doença**
- É necessário...
  - Compreender que doentes podem beneficiar destes inibidores de citocinas
  - Compreender se existe mais de um padrão de doença
  - Desenvolver modelos de estratificação e prognóstico
- A reduzida experiência que existe até à data sugere que o tratamento com Baricitinib pelos curtos períodos recomendados para o SARS-CoV-2 (7-14 dias) não provocam reactivação de infecções latentes (nomeadamente por vírus do grupo herpes ou tuberculose)



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

## Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong.

*J Hosp Infect.* 2020 Apr 4;S0195-6701(20)30174-2. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.036

- Investigação de possível surto nosocomial em hospital de Hong Kong (à data do incidente em investigação todos os profissionais e pessoas que entravam no hospital usavam máscara cirúrgica, excepto doentes que não tolerassem)
- Caso índice: doente internada em enfermaria de 11 camas durante 35 horas antes de diagnóstico de COVID-19 (18.5 horas sob oxigenoterapia a 8 L/min >> neste hospital considera-se que O<sub>2</sub> > 6 L/min poderá ser gerador de aerossóis); não usou máscara cirúrgica por estar sob oxigenoterapia
- *Contact tracing* - definições:
  - Profissionais de saúde com contacto próximo – contacto a menos de 2 metros por mais de 15 minutos ou realização de procedimentos geradores de aerossóis sem utilização de equipamento recomendado (respirador N95, viseira ou óculos, bata e luvas)
  - Doentes com contacto próximo - os restantes 10 doentes da enfermaria onde a doente se encontrava
  - Contactos casuais – outros profissionais ou doentes com contacto com caso índice mas sem preencher requisitos das duas categorias acima
- Procedimentos adotados:
  - Profissionais de saúde com contacto próximo – 14 dias de quarentena e exclusão do trabalho seguidos de 14 dias de vigilância médica ativa
  - Doentes com contacto próximo – 14 dias de quarentena em pressão negativa (se hospitalizados) ou em local de quarentena (se bem para alta) seguidos de 14 dias de vigilância médica ativa
  - Contactos casuais – Vigilância médica ativa durante 28 dias (temperatura e sintomas respiratórios)



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

## Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong.

*J Hosp Infect.* 2020 Apr 4:S0195-6701(20)30174-2. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.036

- Resultados:
  - *Contact tracing* identificou 71 profissionais e 49 doentes como contactos
    - 7 profissionais reuniam critérios de contacto próximo
    - 10 doentes reuniam critérios de contacto próximo
  - 30 profissionais de saúde e 22 doentes desenvolveram sintomas durante a vigilância e foram submetidos a pesquisa de SARS-CoV-2 (incluídos nestes todos os doentes considerados contactos próximos e 6 dos profissionais considerados contactos próximos)
  - **Todos os testes para SARS-CoV-2 foram negativos**
- Autores consideram que a utilização universal de máscara cirúrgica no hospital e a otimização da higiene de mãos e da limpeza ambiental contribuíram decisivamente para a inexistência de outras infeções. Consideram também que a utilização de O<sub>2</sub> > 6 L/min não terá alto risco de geração de aerossóis.
- Concluem que as precauções básicas de controlo de infeção, a utilização universal de máscara cirúrgica e a limpeza ambiental são os pilares fundamentais na prevenção da 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)

## Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study

*European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 10.1007/s00405-020-05965-1

- Disfunção olfactiva (DO) é um sintoma frequente em infecções virais ORL devido à inflamação da mucosa nasal e rinorreia (*rinovirus, parainfluenza, EBV, coronavirus*); no entanto, na COVID-19 não parece estar associada a rinorreia ou obstrução nasal
- **Objectivo:** investigar e caracterizar a ocorrência de disfunção do olfacto e do gosto em doentes com infecção COVID-19 laboratorialmente confirmada
- **Amostra:** doentes de 4 hospitais belgas essencialmente (alguns voluntários de outros hospitais europeus)
  - incluídos doentes >18 anos, infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, capazes de preencher questionário
  - excluídos se disfunção do olfacto ou gosto prévia à pandemia, doentes em UCI (incluídos apenas doentes com doença ligeira a moderada)
  - N=417; idade média 36,9 anos (19-77); 63,1% sexo feminino; tempo médio entre o início da infecção e avaliação 9,2 ± 6,2 d; 34,5% dos doentes com sintomas sistémicos à data da avaliação
- **Avaliação de outcomes clínicos:** colheita de dados prospectiva por questionário validado (consulta, enfermaria, telefone, online)



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

## Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study

*European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 10.1007/s00405-020-05965-1

- **DO relacionada com infecção: 357 doentes (85.6%)**
  - 284 (79.6%) doentes com anosmia e 73 (20.4%) com hiposmia
  - aparecimento antes (11,8%), **depois (65,4%)** ou simultaneamente aos restantes sintomas (22,8%)
- **DO persistente** (nos 247 doentes com infecção clinicamente resolvida/sem outros sintomas): **63%**
- **Recuperação do olfacto a curto prazo** (em doentes clinicamente **curados**): **44%**
  - 72,6% dos doentes com DO recuperaram nos primeiros 8 dias após resolução da doença
- Doentes sem rinorreia ou obstrução nasal (18,2%): **79,5%** com DO
- Doentes com anósmia à data da avaliação apresentaram resultados compatíveis com pior QOL em comparação aos doentes com hipósmia ou sem disfunção do olfacto
- **Disgeusia (DG): 342 doentes (88,8%)**





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

## Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study

*European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 10.1007/s00405-020-05965-1

- Ausência de associação significativa:
  - comorbilidades e ocorrência de DO ou DG
  - DO e presença de rinorreia ou obstrução nasal
- **Associação positiva significativa:**
  - ocorrência de DO e DG ( $p < 0.001$ )
  - febre e o desenvolvimento de anósmia ( $p = 0.014$ )
  - maior risco de desenvolvimento de DO ou DG no sexo feminino ( $p < 0.001$ )
- Tratamentos utilizados:
  - DO: irrigação com solução salina (16,7%); CCT nasal (8,1%), CCT oral (2,5%), vitaminas ou descongestionantes (2,5%)
  - DG: 1,4% dos doentes receberam tratamento (vitaminas, L-carnitina, oligoelementos)
- Mecanismos fisiopatológicos desconhecidos
  - Capacidade de invasão do bulbo olfativo/SNC? (demonstrado para o SARS-CoV)



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

## High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19

*AHA Journals*. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008

### **Introdução**

- A troponina cardíaca circulante é um marcador de lesão do miocárdio, que inclui o EAM e a miocardite, mas que não se limita a estas condições.
- Com este artigo, ao invés de desencorajar o doseamento de troponinas cardíacas, os autores tentam perceber melhor a utilidade deste biomarcador e educar os clínicos na sua interpretação, implicações no prognóstico e tomada de decisões clínicas.



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

## High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19

*AHA Journals*. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008

### Estudos citados

- Numa coorte de 191 doentes confirmados com COVID-19 tendo por base a detecção do RNA do SARS-CoV-2, a variável *odds ratio* foi de 80.1 para morte quando a concentração de troponina I era superior ao 99º percentil do limite superior de referência (para um intervalo de confiança de 95% de 10.3 a 620.4, com  $P < 0.0001$ ). Este resultado foi superior ao *odds ratio* observado para qualquer outro biomarcador testado, incluindo os D-Dímeros e a contagem de linfócitos.
- Outro estudo com 416 doentes hospitalizados com COVID-19 reportou que 1 em cada 5 doentes tinha concentração de troponinas cardíacas elevada à apresentação. Estes doentes necessitaram mais de ventilação invasiva e não-invasiva (22% vs 4% e 46% vs 4%) e desenvolveram com maior frequência síndrome de dificuldade respiratória aguda (59% vs 15%) e lesão renal aguda (9% vs 0%,  $P < 0.001$  para todos). A taxa de mortalidade observada foi 10 vezes superior naqueles com lesão miocárdica à apresentação (51% vs 5%, *hazard ratio* ajustado de 3.41 para um intervalo de confiança de 95% de 1.62 a 7.16).



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

## High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19

*AHA Journals.* DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008

### **Discussão**

- Se os clínicos deixarem de pedir doseamento das troponinas cardíacas nestes doentes, a consequência poderá ser ignorar as causas isquémicas e não isquémicas de lesão miocárdica relacionadas com o COVID-19, que podem estar ligadas, directa ou indirectamente, com um mau pronóstico.
- O reconhecimento precoce pode facilitar a triagem apropriada para níveis de cuidados superiores, melhorar a nossa compreensão das consequências sistémicas do COVID-19 e informar relativamente ao uso de fármacos inotrópicos, vasopressores e diuréticos em doentes com disfunção cardíaca significativa. Além disso, o doseamento das troponinas poderá identificar doentes com um fenótipo com implicações terapêuticas, como é o caso da miocardite associada ao COVID-19, em que foi sugerido que poderá haver benefício do uso combinado de imunoglobulina e corticoterapia.



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

## High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19

*AHA Journals*. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008

### **Discussão**

- Concentrações de troponinas cardíacas elevadas são comuns nos doentes internados e são provavelmente devidas a lesões miocárdicas não isquémicas ou enfartes do miocárdio do tipo 2, mais do que fenómenos de aterotrombose aguda, pelo que não existe um papel estabelecido para terapêutica dupla antiplaquetar, anticoagulantes ou angiografia coronária precoce.
- Em doentes críticos, o desequilíbrio entre a necessidade e fornecimento de O<sub>2</sub> não afecta apenas o miocárdio e é provável que se estenda até à maioria dos sistemas orgânicos. No entanto, as troponinas cardíacas, pela sua alta sensibilidade, são um dos indicadores mais precoces e precisos de disfunção de órgão terminal, pelo que o seu doseamento poderá ter interesse no início precoce de medidas para melhorar a perfusão e oxigenação dos tecidos.



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

## High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19

*AHA Journals*. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008

### **Discussão**

- Os autores admitem que o doseamento de troponinas cardíacas em doentes com COVID-19 poderá aumentar a necessidade de colaboração da Cardiologia e do uso de outros testes, como a ecocardiografia e a angiografia. No entanto, níveis de troponinas normais ou levemente aumentados poderão reduzir a necessidade de imagem cardíaca e minimizar o risco de exposição do pessoal da Cardiologia.
- Deve ser considerada mais investigação, já que nalgumas situações, como na distinção entre um edema agudo do pulmão e um síndrome de dificuldade respiratória aguda, as troponinas cardíacas podem ser informativas.
- Os autores consideram a possibilidade de haver uma sobrestimação da prevalência da lesão miocárdica em doentes com COVID-19, pois é provável que o doseamento das troponinas cardíacas tenha sido feito em doentes mais instáveis ou com suspeita de isquemia ou disfunção do miocárdio.



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

## High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19

*AHA Journals.* DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008

### **Conclusão**

- É necessária mais informação para guiar a nossa resposta à pandemia da COVID-19.
- Em combinação com a clínica e com o electrocardiograma, as elevações das troponinas cardíacas podem informar do diagnóstico de várias condições cardíacas relacionadas com a COVID-19.
- As troponinas cardíacas devem ser consideradas um aliado e um elemento crucial no diagnóstico e prognóstico nos doentes com COVID-19.



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

## Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy

JAMA. DOI: 10.1001/jama.2020.5775

Estudo retrospectivo: 1591 doentes c/ COVID-19 admitidos em UCI na região Lombardia de 20/Fev-18/Mar

- Dados sociodemográficos: idade mediana **63** anos (IIQ 56-70), 1304 homens (**82%**)
- Antecedentes: 709 c/ 1 comorbilidade (**68%**), 509 c/ HTA (**49%**)
- Ventilação: 1150 sob VMI (**88%**), 137 sob VNI (**11%**)
  - Ratio P/F mediano **160** (IIQ 114-220), PEEP mediana **14** cmH<sub>2</sub>O (IIQ 12-16) e 887 c/ FiO<sub>2</sub> ≥50% (**89%**)
  - Doentes <64 vs. ≥64 anos: ratio P/F mediano **↑** (163.5 vs. 156), FiO<sub>2</sub> mediana **↓** (60 vs. 70%)
  - Doentes s/HTA vs. c/HTA: ratio P/F mediano **↑** (173 vs. 146)
- Evolução: 405 mortes (**26%**), 256 altas (**16%**), 920 em UCI (**58%**)
  - Tempo UCI mediano **9** dias (6-13)
  - Doentes <64 vs. ≥64 anos: mortalidade **↓** (15 vs. 36%)

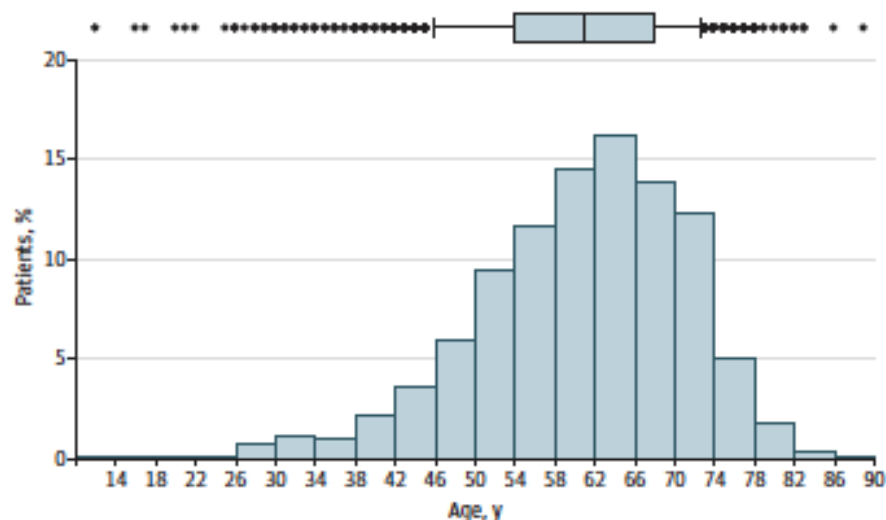
Os autores explicam a maior necessidade de VMI (88%), comparativamente a outros estudos, pelo facto de muitos doentes sob VNI estarem em enfermarias não UCI e não serem incluídos nesta série



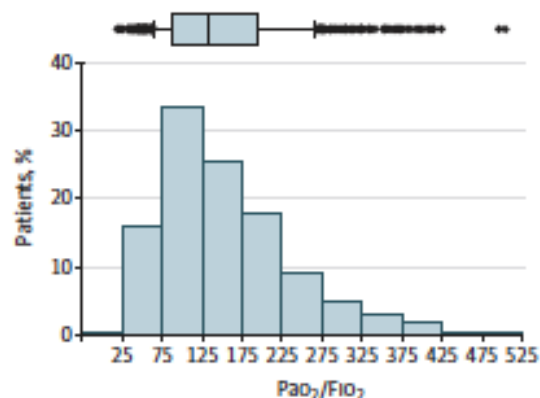


# Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

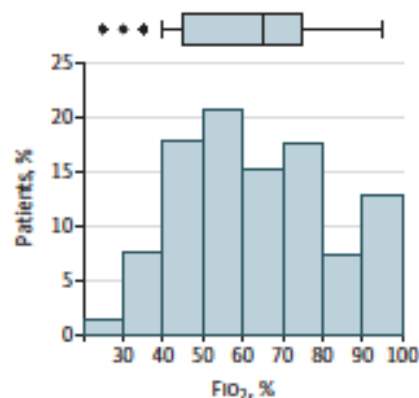
**A** Age (n = 1591)



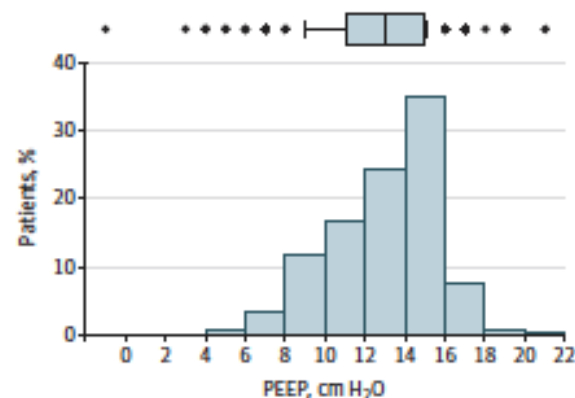
**B**  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  ratio (n = 781)



**C**  $F_{iO_2}$  (n = 999)



**D** PEEP (n = 1017)



COVID-19 indicates coronavirus disease 2019; PEEP, positive end-expiratory pressure;  $F_{iO_2}$ , fraction of inspired oxygen;  $P_{aO_2}$ , arterial partial pressure of oxygen. Boxplots show the 25th, 50th, and 75th percentiles (box); 10th and 90th percentiles (whiskers); and outlying points (circles).



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

## Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience

Journal of Medical Virology 2020 Apr 6. DOI: 10.1002/jmv.25801

- Estudo observacional retrospectivo
  - Doentes com COVID-19 tratados com tocilizumab (TCZ) de 27 de janeiro a 5 de Março no Zhongfaxincheng campus of Tongji Hospital in Wuhan – total 15 doentes incluídos
  - A informação foi obtida a partir dos registos médicos
  - Os doentes foram classificados de acordo com a apresentação clínica como leves, moderados, severos e críticos (*de acordo com “Diagnosis and Treatment of Pneumonia Infected by Novel Coronavirus issued by the National Health Commission of China”*)
  - Valores de Proteína C Reactiva (PCR) e interleucina -6 (IL-6) foram medidos antes do início do tratamento e após
  - O *outcome* clínico dos doentes foi avaliado 1 semana após o tratamento com TCZ
- Resultados:
  - 12 homens e 3 mulheres, média 73 (62-80) anos, 66.7% com 1 ou + comorbilidades (HTA, Diabetes mellitus, DCV)
  - 2 doentes estavam moderadamente doentes, 6 severamente doentes e 7 em estado crítico
  - 53.3% (8 doentes) receberam TCZ em combinação com metilprednisolona (MP)
  - Em 33.3% dos doentes foi administrado TCZ 2 ou + vezes (doses entre 80 e 600 mg)



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

## Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience

Journal of Medical Virology 2020 Apr 6. DOI: 10.1002/jmv.25801

- Resultados e Discussão
  - Todos os doentes tinham elevação dos valores de PCR e IL-6 antes do início do tratamento
  - A maioria dos doentes (10 doentes) evoluiu para uma condição clínica estável e analiticamente tiveram uma diminuição gradual dos níveis de PCR e IL-6
  - Dos 4 doentes críticos que receberam apenas 1 dose de TCZ → 3 com morte no final de 1 semana de tratamento e 4º com agravamento clínico → Autores sugerem que uma dose única de TCZ apesar de em combinação com MP, falhou na melhoria clínica dos doentes. Em doses repetidas, ainda em numa dosagem inferior, TCZ talvez melhore a condição clínica dos doentes críticos.
  - Após TCZ os doentes parecem aumentar um pouco os níveis de IL-6 antes de estes começar a descer.
  - Nos 3 doentes falecidos e no doente acima descrito com agravamento clínico, foi observado um aumento persistente da IL-6 → Autores sugerem que a IL-6 possa ser usada para avaliar a gravidade da infecção e com intuito prognóstico
  - Num doente, a descida da IL-6 apenas se verificou com combinação de TCZ e MP e quando esta foi interrompida, a IL-6 subiu novamente.
  - Um 5º doente teve agravamento clínico apesar de redução de PCR e IL-6 → Autores sugerem que outros fatores que não a atividade inflamatória terão contribuído para o agravamento
- Limitações do estudo identificadas pelos autores: pequeno número da amostra e pequena duração da observação da resposta ao tratamento pode ser insuficiente para estabelecer conclusões



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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

*Pharmacotherapy*. DOI: [10.1002/phar.2398](https://doi.org/10.1002/phar.2398)

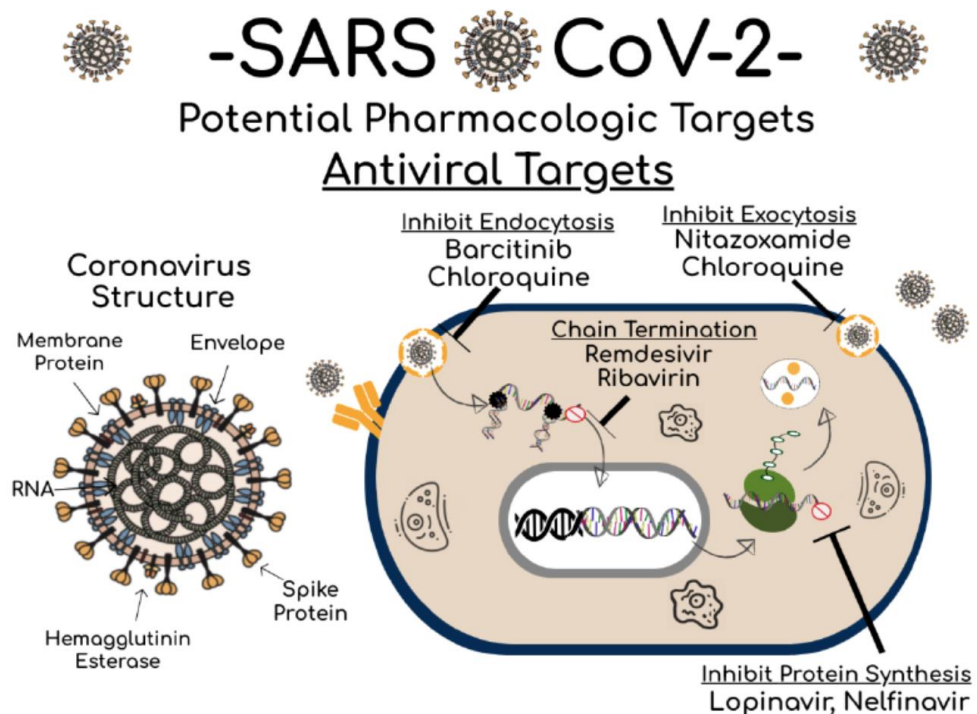
- Revisão sobre tratamentos propostos para a COVID-19
- SARS-CoV-2 liga-se ao recetor ECA2 via proteína de superfície S (*spike*)
- SARS-CoV-2 é um betacoronavírus + ssRNA, que para a sua replicação necessita de proteínas não estruturais como a RdRp, 3-CLP (*3-chymotrypsin like protease*), PLP (*papain-like protease*) e helicase. Estas proteínas não estruturais apresentam semelhanças com a de outros vírus conhecidos: VHB, VHC e VIH
- Alguns análogos nucleósidos podem ter um papel no tratamento da COVID-19 ao inibir a RdRp (polimerase de ARN – ARN dependente). Alguns inibidores da protease do VIH apresentam atividade *in vitro* contra a 3-CLP do SARS e MERS



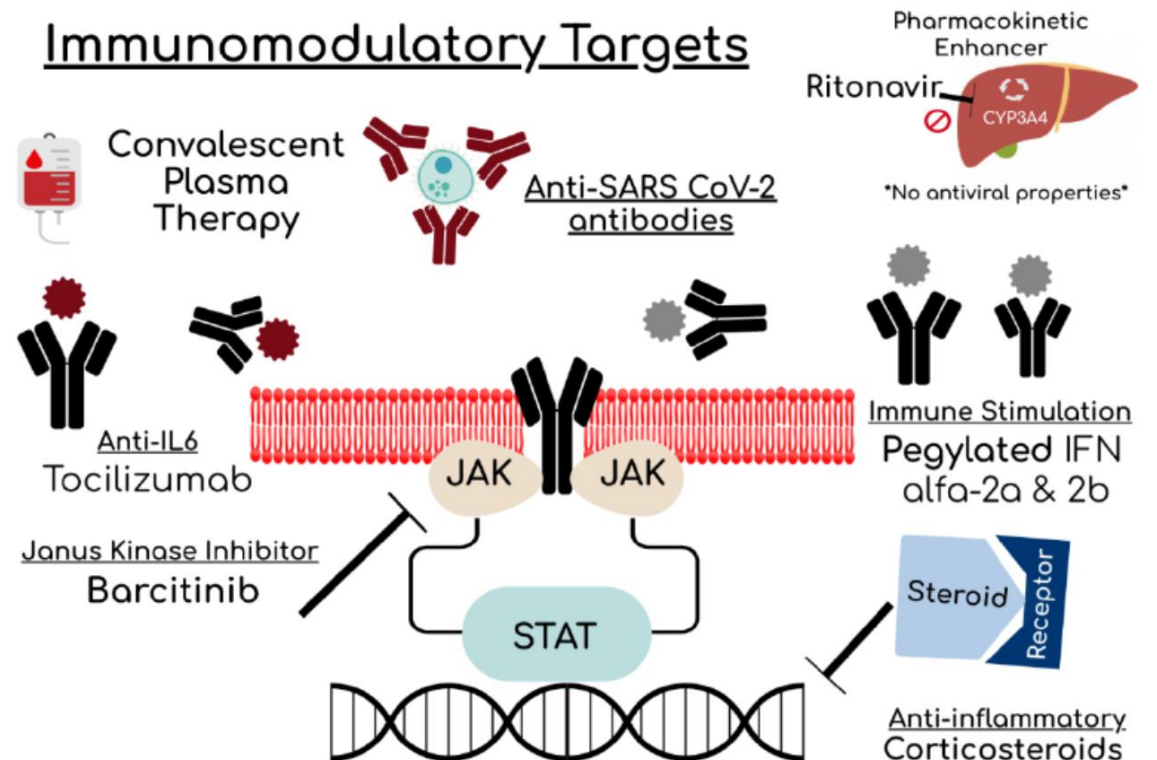
# Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

- Potenciais alvos celulares de diferentes fármacos usados na COVID-19, destacando-se o **remdesivir**, **cloroquina**, **lopinavir/ritonavir**, **nitazoxanida**, **nelfinavir**, **baricitinib** e **tocilizumab**



## Immunomodulatory Targets





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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### Remdesivir

- Antivírico de largo espectro análogo da adenosina
- Pró-fármaco metabolizado por hidrólases (presentes nos tecidos e células) num nucleósido ativo trifosfatado (GS-443902) que inibe a ARN polimerase ARN dependente, atuando após a entrada do vírus na célula
- Altamente seletivo para as polimerases víricas > baixa propensão para causar toxicidade no ser humano
- Alta barreira genética contra resistência nos coronavírus
- Em ensaios clínicos (fase 3) para uso na COVID-19
- Dados *in vitro* e em modelos animais sugerem atividade contra paramyxoviridae, filoviridae e coronaviridae (MERS, SARS e SARS-CoV-2)

### Dose e farmacocinética

- Dose de carga: 200 mg EV. Dose de manutenção: 100 mg EV por dia durante 5-10 dias em adultos. Para aqueles com < 40 Kgs: dose de carga de 5 mg/Kg > 2.5 mg/Kg
- Longa semivida intracelular (aproximadamente 20h) > permite administração de dose única diária
- Sem dados relativos à dose de remdesivir em doentes com insuficiência renal ou hepática, assim como em doentes sob TSFR



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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### Remdesivir

#### Efeitos adversos

- Sem dados claros sobre os efeitos adversos de remdesivir
- Náuseas, vômitos, gastroparésia, retorragias, elevação de AST/ALT (~ 1-5 dias após início de remdesivir > não é claro se esta elevação se deva ao fármaco *per se* ou ao vírus, uma vez que 1/3 dos doentes críticos apresentam disfunção hepática)
- Hipotensão durante a infusão da dose de carga

#### Considerações na administração

- Administração EV durante 30 minutos



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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### Hidroxicloroquina

- Efeitos antivíricos: inibição da glicosilação terminal da ECA2 e elevação do pH endossômico (alcalinização dos lisossomas impede a atividade de proteases necessárias à fusão das proteínas víricas com as do hospedeiro) > atua assim nas fases de entrada e pós-entrada do ciclo de vida do vírus
- Atividade imunomoduladora e anti-inflamatória
- Dados clínicos sobre uso de cloroquina/hidroxicloroquina sustentados por vários estudos *in vitro* durante a epidemia de SARS
- Hidroxicloroquina apresenta melhor perfil de segurança que cloroquina, com estudos *in vitro* a demonstrar maior potência que a cloroquina (~3x) contra SARS-CoV-2
- Dados relativos a 100 doentes de 10 hospitais da China tratados com cloroquina durante a pandemia COVID-19: superioridade da cloroquina em inibir exacerbações de pneumonia, na melhoria de achados imagiológicos, na erradicação viral e na diminuição do tempo total de doença





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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### Hidroxicloroquina

#### Dose e farmacocinética

- Estudos em modelos farmacocinéticos *in vitro* sugerem uma dose de carga de 400 mg (per os) *bid* em D1 > 200 mg (per os) *bid* D2-D5
- Hidroxicloroquina apresenta potência semelhante ou até superior à cloroquina 500 mg *bid* contra SARS-CoV-2
- Sem necessidade de ajuste renal (ao contrário da cloroquina, em que se aconselha 50% da dose em doentes sob TSFR ou com ClCr < 10 mL/min) ou hepático
- De forma a mitigar náuseas e vômitos, recomenda-se a administração com alimentos
- Potencial interação **teórica** com inibidores da bomba de prótons: bloqueio da ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> nos lisossomas pelos IBPs pode elevar o pH e reduzir a acumulação do fármaco, com prejuízo nos seus efeitos imunomoduladores > **sem sustentação *in vivo***.



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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### Hidroxicloroquina

#### Efeitos adversos

- Mais comuns: gastrintestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal espasmódica)
- Toxicidade aguda no contexto de dose supra-terapêutica: cardiomiopatia, neuropatia e miopatia.
- Retinopatia: associada a doses altas e administrações prolongadas no tempo (i.e. posologias usadas no LES e AR). Não é expectável que ocorra com a posologia usada no tratamento da COVID-19
- Fabricante sugere precaução em doentes com défice de G6PD
- Embora raro, há risco de *Torsades de Pointes* em doentes com doença cardíaca pré-existente ou prolongamento de intervalo QTc. Evitar uso de outros fármacos que potenciem o prolongamento do intervalo QTc ou de inibidores da CYP2D6
- Hipoglicemia: monitorização regular da glicemia (inibição da degradação da insulina pela cloroquina)
- Reações cutâneas: AGEP
- Segura na gravidez com riscos mínimos de malformação congénita



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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### Lopinavir/ritonavir

- Inibição da replicação viral. O racional do seu uso na COVID-19 advém de estudos *in vitro* que demonstram inibição de proteínas não estruturais necessárias à replicação dos coronavírus, como a protease 3-CLP. O LPV foi desenhado para inibir especificamente o local catalítico C2 do ácido aspártico da protease do VIH. No entanto, parece que a protease de SARS-CoV-2 não apresenta este local catalítico
- Permanece por esclarecer o seu efeito benéfico nas infeções por SARS, MERS e SARS-CoV-2: estudos contraditórios *in vitro* e em modelos animais
- Estudos *in vivo* durante os surtos de SARS e MERS demonstraram que o seu uso (na dose de 400/100 mg *bid*) combinado com ribavirina resultou numa diminuição da letalidade e do número de casos de ARDS quando iniciada numa fase precoce da infeção. O seu efeito benéfico perdia-se quando iniciado numa fase tardia da doença
- Menos potente *in vitro* que a cloroquina e o remdesivir contra SARS-CoV-2
- RCT de Cao *et al*: LPV/r na dose de 400/100 mg 12/12 horas, em doentes internados com COVID-19, não apresentou impacto quer em parâmetros clínicos (tempo até melhoria clínica, tempo até alta, letalidade) quer na excreção viral destes doentes quando comparado com o grupo controlo
- Vários estudos em curso para avaliar benefício de LPV/r quer em monoterapia quer em combinação com outros fármacos, como IFN e ribavirina



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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### Lopinavir/ritonavir

#### Dose e farmacocinética

- Recomendada dose 400/100 mg *bid* (per os) durante 14 dias com base na evidência de estudos *in vitro*
- Sem necessidade de ajuste renal. Eliminação hepatobiliar (precaução em doença hepática avançada)
- Evitar substratos da CYP3A4, P-gp, OATP1B1, OATP1B3 e UGT

#### Efeitos adversos

- Intolerância gastrointestinal (sugerem administração com alimentos): 24% dos doentes > diarreia
- Efeitos adversos particularmente relevantes para aqueles em UCI: pancreatite fatal, hepatite, descompensação hepática naqueles com DHC, aumento do intervalo PR
- Aumento da amílase sérica e AST/ALT (em doentes com SARS tratados com LPV/r)
- Toxicidades com uso prolongado (cardiovasculares e dislipidemia) pouco prováveis tendo em conta o tempo de tratamento preconizado para SARS-CoV-2



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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### Nitazoxanida

- Benzamida com atividade antiprotozoária
- Metabolizada na forma ativa tizoxanida. Atividade antivírica de largo espectro *in vitro* contra vírus influenza, RSV, parainfluenza, rotavírus, norovírus e coronavírus. Acredita-se que atue na fase de maturação de proteínas víricas e na exocitose. Potencia a produção de IFN tipo 1 por fibroblastos
- Dados limitados em humanos sobre o efeito deste fármaco contra hCoVs. Atividade *in vitro* contra MERS-CoV

### Nelfinavir

- Inibidor da protease do VIH. Com base em modelos estruturais 3D de SARS-CoV, parece inibir a protease CLP
- Durante o surto de SARS em 2002, identificado como agente com potencial atividade contra SARS-CoV com base em estudos *in vitro*. Inibe a replicação de SARS-CoV em culturas de células Vero E6 de macacos Africanos. Nunca foi testado o seu efeito em seres humanos com SARS
- Apesar de promissor, ainda não foi estudada a sua eficácia *in vitro* contra SARS-CoV-2



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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### Baricitinib

- Inibidor das JAK 1 e 2, aprovado para utilização na Artrite Reumatoide
- Um dos reguladores do processo de endocitose do SARS-CoV-2 nas células pulmonares é a proteína cínase associada ao adaptador AP2 (AAK1). A inibição desta AAK1 pelo baricitinib pode bloquear a passagem do vírus para o interior das células alveolares
- Inibidores de JAK 1 e 2: efeito no síndrome de libertação de citocinas, pelo que, para além do efeito antivírico, este fármaco pode ter um papel ao inibir a progressão da crise de citocinas
- Assim, acredita-se que possa ter efeito no estado hiper-inflamatório da COVID-19. Dois ensaios clínicos em curso para o uso deste fármaco na COVID-19

### Dose e farmacocinética

- Dose na AR: 2 mg por dia. Na COVID-19: propõe-se tratamento durante 7-14 dias
- Recomenda-se interrupção de baricitinib se: contagem absoluta de linfócitos  $< 500 \text{ céls/mm}^3$ , neutrófilos  $< 1000/\text{mm}^3$  e hemoglobina  $< 8 \text{ g/dL}$
- Não recomendado na insuficiência hepática e naqueles com TFG  $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- Se TFG entre 30-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: reduzir dose diária para 1 mg/d
- Não existem recomendações posológicas para doentes sob TSFR



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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### **Baricitinib**

#### **Efeitos adversos**

- Tratamento prolongado na AR: risco de infecção, particularmente das vias aéreas superiores, neoplasia (pele) e trombose > sobretudo com doses de 4 mg/dia, dose não recomendada por motivos de segurança
- Náuseas
- Risco de neutropenia, trombocitose, elevação AST/ALT, da creatinina plasmática, da cínase da creatinina



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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### **Tocilizumab**

- Anticorpo monoclonal humanizado que inibe os recetores membranares e solúveis da interleucina (IL) - 6
- Aprovado para o tratamento de várias doenças auto-imunes, como a AR e Arterite de Células Gigantes, e na síndrome de libertação de citocinas associada à terapêutica quimérica (CAR T)
- Dados de doentes graves com SARS e MERS: tempestades de libertação de citocinas, nomeadamente IL-6, TNFa, IL-8 e IL1B. Dados de doentes com COVID-19 em Wuhan: elevação de IL-6 e G-CSF. IL-6 parece ser um fator determinante da resposta inflamatória robusta observada em doentes internados em UCI.
- COVID-19 severa: estados de crise de citocinas com elevação da IL-6, progressão de doença pulmonar e elevada mortalidade associada
- Série de casos de 21 doentes com COVID-19 grave tratados com tocilizumab na China: melhoria clínica, analítica e imagiológica após o seu uso, incluindo rápida resolução de febre e descida do valor da proteína C reativa, diminuição das necessidades de oxigenoterapia suplementar e resolução imagiológica de opacidades pulmonares em tomografia computadorizada
- Em avaliação para o tratamento da COVID-19 grave: sarilumab, um outro inibidor da IL-6





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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### **Tocilizumab**

#### **Dose**

- Os autores recomendam dose única de 4-8 mg/Kg EV (máximo 800 mg) **OU** 400 mg EV (com consideração de dose adicional 8-12h após primeira dose se doente mantiver agravamento clínico, sem exceder o total de 800 mg)
- Infusão durante 1 hora
- Interromper administração se queda de neutrófilos para valores  $< 1000$  células/mm<sup>2</sup>, plaquetas  $< 100\ 000$ /mm<sup>2</sup> ou elevação de AST/ALT  $> 3-5$  x LSN
- Sem ajuste de dose renal

#### **Efeitos adversos**

- Risco de infecções bacterianas, víricas e fúngicas. Rastreio de TBIL
- Neutropenia, trombocitopenia, elevação AST/ALT
- Reações durante a infusão: cefaleias, alterações cutâneas, HTA



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

## Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

### Corticosteroides

- Amplamente usados em doentes com pneumonia por SARS-CoV e MERS-CoV
- A evidência derivada do SARS e MERS não favorece o seu uso > desaconselhada pelas recomendações da OMS
- Revisão sistemática do uso de corticosteroides nos doentes com SARS e um estudo do seu efeito na mortalidade nos doentes com MERS-CoV: sem benefício; atraso na eliminação do vírus; aumento de risco de complicações (psicose, diabetes e necrose avascular da cabeça do fémur)
- Apesar de não recomendada por rotina, o seu uso na COVID-19 pode ser considerado se coexistirem outras situações que o indiquem: sépsis, broncospasmo, ARDS
- Um estudo retrospectivo de 46 doentes COVID-19 em Wuhan: tratamento com metilprednisolona 1-2 mg/kg/d durante 5-7 dias associado com redução na duração da febre e da necessidade de oxigenoterapia suplementar
- Está em curso um ensaio clínico para avaliar a eficácia e segurança de metilprednisolona 1 mg/kg/d durante 7 dias em doentes com COVID-19 sem doença crítica



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

## Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies

*Acta Obstet Gynecol Scand.* <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>

### Objetivo

Realizar uma revisão sistemática da literatura publicada sobre gravidezes afetadas pela COVID-19 e apresentar uma síntese narrativa e quantitativa das manifestações clínicas, resultados de saúde maternas e perinatais.

### Métodos

- Os artigos elegíveis foram procurados e identificados nas seguintes bases de dados MEDLINE, EMBASE e Google Scholar, considerando o período de 8 de dezembro de 2019 a 4 de abril de 2020.
- Critérios de elegibilidade: infecção por COVID-19 confirmada por RT-PCR ou *dual fluorescence PCR*, doentes grávidas na admissão, artigos em Inglês ou Chinês, e descrição de características clínicas, incluindo resultados de saúde maternos e perinatais.
- Critérios de exclusão: relatórios não publicados, data e localização do estudo não especificadas ou suspeita de duplicação de casos, casos de COVID-19 não confirmados com teste laboratorial, inexistência de dados sobre condições maternas e perinatais.
- Os casos duplicados foram identificados com base em vários critérios: data de admissão do participante, idade gestacional, data de publicação, nome dos autores, nome e localização do hospital/universidade, dados maternos e perinatais, entre outros.
- Embora a metodologia de uma revisão sistemática envolva a avaliação da qualidade dos artigos incluídos, os autores decidiram incluir todos os artigos que cumpriam os critérios de elegibilidade.



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

## Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies

*Acta Obstet Gynecol Scand.* <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>

### Resultados

- 18 estudos incluídos na revisão sistemática.
- 108 mulheres grávidas com COVID-19 identificadas. A maioria dos estudos eram da China, com alguns casos reportados da Suécia, Estados Unidos da América, Coreia do Sul e Honduras.

### Características maternas e tipo de parto

- A idade materna variou entre 29 e 32 anos e a maioria das grávidas estavam no terceiro trimestre da gravidez.
- 20% das mulheres tiveram alta antes do parto, sem complicações graves da gravidez.
- Cerca de 42% (20 em 48 casos com informação) dos partos ocorreu antes das 37 semanas de idade gestacional.
- As grávidas apresentaram diversas complicações na gravidez, tais como pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, hipotireoidismo, placenta prévia.
- 92% dos partos ocorreram por cesariana, sendo sofrimento fetal frequentemente referido como a indicação para cesariana. Ocorreram 7 partos vaginais, correspondendo a 8% do total de partos.
- Os sinais e sintomas reportados nos casos de grávidas com COVID-19 foram febre (68%), tosse seca (34%) e mal-estar (13%), dispneia (12%) e diarreia (6%).
- 40 dos 68 casos com informação reportada apresentaram linfocitopenia (59%) e 45 em 64 (70%) reportaram elevada concentração de proteína C-reativa (>10 mg/L).
- Dos artigos com informação acerca do tratamento das mulheres grávidas, observou-se que oxigénio e terapia antiviral foram os tratamentos mais utilizados, bem como o tratamento com antibióticos, possivelmente para prevenir infeções bacterianas ou como toma profilática antes de uma cesariana. Apenas em 4 casos em 28, foi administrados corticosteroides.



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

## Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies

*Acta Obstet Gynecol Scand.* <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>

### Resultados

#### Outcomes maternos e perinatais

- A maioria dos estudos não reportou eventos adversos. Contudo foram reportados um óbito fetal e uma morte neonatal.
- Um estudo (Zhu et al.) reportou uma morte neonatal e um total de seis internamentos maternos em Unidades de Cuidados Intensivos. O primeiro sintoma em recém-nascidos foi falta de ar, observada em 6 recém-nascidos. Outros sintomas iniciais incluíram febre, trombocitopenia, juntamente com função renal disfuncional, taquicardia, vômitos e pneumotórax. Na coorte de Zhu et al. 6/10 recém-nascidos nasceram prematuros e 8/10 foram cesarianas, dois fatores que podem contribuir para a morbidade destes recém-nascidos. A morte neonatal diz respeito a um bebé do sexo masculino cujo parto ocorreu às 34 semanas e 5 dias de idade gestacional, com Apgar de 8 aos 5 minutos. O nado-vivo desenvolveu choque refratário e hemorragia gástrica com falência de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada. A análise de uma zaragatoa oral do recém-nascido, nove dias após o parto foi negativa para SARS-CoV-2.
- Um estudo (Fan et al.) descreve dois casos de recém-nascidos positivos de SARS-CoV-2. Um dos recém-nascidos desenvolveu febre baixa e distensão abdominal com linfocitopenia no 3º dia após o nascimento, após a radiografia torácica mostrar nebulosidade difusa. O bebé teve alta nove dias após o parto. O segundo recém-nascido nasceu de cesariana às 36 semanas e 5 dias de idade gestacional; desenvolveu pneumonia neonatal com linfocitopenia, e foi tratado com antibióticos. O bebé recuperou em dois dias.
- Um estudo (Liu Y et al. ) descreveu uma gravidez na qual a síndrome da disfunção de múltiplos órgãos com síndrome de desconforto respiratório agudo, que levou a cesariana de emergência. Ocorreu neste caso um óbito fetal e a mãe necessitou de ventilação invasiva e oxigenação por membrana extracorporeal.
- Um estudo (Breslin et al.) reportou dois casos de internamento das mulheres numa Unidade de Cuidados Intensivos. O primeiro caso referia-se a uma mulher com 38 anos, com índice de massa corporal de 38 kg/m<sup>2</sup>, com 37 de semanas de idade gestacional na admissão para indução do parto. A grávida apresentava história de diabetes mellitus tipo 2 e colestase intrahepática. Foi indicada uma cesariana e a mãe desenvolveu febre antes da cirurgia. Durante a cirurgia, a doente teve uma hemorragia e necessidade de intubação. O teste laboratorial foi positivo para SARS-CoV-2. O segundo caso referia-se a uma mulher com 33 anos, com índice de massa corporal de 47 kg/m<sup>2</sup>, com 37 de semanas de idade gestacional na admissão para indução do parto devido a hipertensão crónica. A doente apresentava história clínica prévia de asma e diabetes mellitus tipo 2. o parto ocorreu por cesariana por falha de indução do trabalho de parto. 25 horas após o parto a doente desenvolveu sofrimento respiratório, febre alta com saturação de oxigénio reduzida e taquicardia. Após 5 dias após cirurgia, a doente ainda estava internada com ventilação invasiva e lesão renal aguda. Tendo em conta esta informação não se pode excluir morbidade materna grave no caso de infeção por COVID-19 durante a gravidez.



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

## Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies

*Acta Obstet Gynecol Scand.*

<https://doi.org/10.1111/aogs.13867>

### Resultados

#### Outcomes maternos e perinatais

- A literatura disponível demonstra não existir evidência que comprove a transmissão vertical (da mãe para o feto) da COVID-19. Contudo, dois relatórios publicados a 26 de março de 2020, revelam três recém-nascidos com valores elevados de anticorpos IgM para SARS-CoV-2, com repetidas amostras nasofaríngeas dos recém-nascidos negativas para o vírus.
- Foi reportado um caso (Wang S et al.) com resultados paralelos de RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 tanto na mãe como no recém-nascido. A mãe fez cesariana de emergência e o bebé nasceu com valores de Apgar normais, não teve contacto com a mãe após o nascimento e foi transferido para uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais 10 minutos após o parto. O recém-nascido apresentava linfocitopenia, disfunção hepática e valores levados de creatinina, apesar de apresentar situação estável. A zaragatoa faríngea da mãe foi positiva para SARS-CoV-2 e a zaragatoa oral do recém-nascido colhida 36 após o parto foi também positiva. As zaragatoas do sangue do cordão umbilical e placenta foram negativas, mas não se pode excluir a transmissão vertical.

Tabela 1. Características maternas das 108 mulheres grávidas com infeção por SARS-CoV-2

	Case reports	Case series				Total n/N (%)
	Chen H <sup>13</sup> , Liu Y <sup>14</sup> , Li Y <sup>15</sup> , Fan C <sup>16</sup> , Zhu H <sup>17</sup> , Wang S <sup>18</sup> , Chen S <sup>19</sup> , Zambrano LI <sup>20</sup> , Wang X <sup>21</sup> Gidlöf S <sup>22</sup> , Yu N <sup>23</sup> , Breslin N <sup>24</sup> , Iqbal SN <sup>25</sup> , Lee DH <sup>26</sup> N=58	Liu H <sup>27</sup> N=16	Zhang I <sup>28</sup> N=16	Liu D <sup>29</sup> N=15	Chen S <sup>30</sup> N=3	
<b>Maternal Characteristics</b>						
Age (years) (Mean ± SD)	31 ± 4	30	29 ± 3	32 ± 5	30 ± 6	
Gestational age in days (Mean ± SD)	253 ± 25	N/A	271 ± 10	224 ± 8	260 ± 14	
<b>Delivery Characteristics</b>						
Total number of deliveries	50	6	16	11	3	86/108 (80%)
Patients not delivered at time of reporting of studies	8	10	0	4	0	22/108 (20%)
Delivery by caesarean section	44	6	16	10	3	79/86 (92%)
Vaginal delivery	6	0	0	1	0	7/86 (8%)
<b>Presenting Signs and Symptoms</b>						
Fever on admission	42	7	N/A	13	1	63/92 (68%)
Cough	19	6	3	9	0	37/108 (34%)
Malaise	7	3	0	4	0	14/108 (13%)
Dyspnea	5	3	3	1	1	13/108 (12%)
Myalgia	8	0	0	3	0	11/108 (10%)
Sore Throat	7	0	0	1	0	8/108 (7%)
Diarrhoea	3	0	3	1	0	7/108 (6%)
<b>Laboratory Characteristics</b>						
Lymphocytopenia (<1x10 <sup>9</sup> /L)	18*	9	N/A	12	1	40/68 (59%)
Elevated c-reactive protein concentration (mg/L)	19*	13	N/A	10	3	45/64 (70%)
Confirmed SARS-CoV-2	58	16	16	15	3	108/108 (100%)
<b>Other parameters</b>						
Maternal mortality	0	0	0	0	0	0/108 (0%)
Maternal ICU admission	3	0	0	0	0	3/108 (3%)
<b>Neonatal mortality</b>						
Intrauterine fetal death	1*	0*	0	0*	0	1/87 (1%)
Vertical transmission	1*	N/A	0*	0*	0	1/75 (1%)

\*Data unavailable in 34 cases

\*Data unavailable in 28 cases

\*Data unavailable from 8 women still pregnant at the end of the study. One twin delivery (Gidlöf S<sup>22</sup>)

\*Data unavailable from 10 women still pregnant at the end of the study

\*Data unavailable in 6 neonates

\*Data unavailable from 4 women still pregnant at the end of the study

N/A denotes data not available



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

## Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies

*Acta Obstet Gynecol Scand.* <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>

### Discussão

- Esta revisão sumaria os resultados de 108 casos confirmados de mulheres grávidas com COVID-19.
- Observou-se que a COVID-19 durante a gravidez pode estar associada a morbidade materna grave e que a possibilidade de transmissão vertical não pode ser totalmente descartada.
- Das 108 mulheres grávidas, foram reportados 3 casos de internamento materno em Unidades de Cuidados intensivos (3%), sem mortes confirmadas. Dois dos casos reportados eram mães com elevado índice de massa corporal (>35) e história clínica complicada, o que leva à questão se a COVID-19 pode aumentar o risco de morbidade severa em gravidezes de risco elevado.
- Relativamente ao tipo de parto, a maioria dos partos ocorreu por cesariana. Contudo, os sete partos espontâneos reportados não foram associados a piores resultados em saúde.
- O sintoma mais comum foi febre e tosse não produtiva. Fadiga, falta de ar e diarreia foram também reportados ocasionalmente. 21% das mulheres estavam no início da gravidez e tiveram alta antes do parto sem complicações graves. Devido à falta de dados perinatais não foi possível tirar conclusões acerca de eventuais consequências maternas e neonatais da infecção em fases iniciais da gravidez.
- Um dos 75 recém-nascidos foi positivo para infecção por SARS-CoV-2. Este recém-nascido estava clinicamente bem, mas tinha linfocitopenia transitória e disfunção hepática. Dos 10 casos reportados por Zhu et al., dois desenvolveram coagulação intravascular disseminada e recuperaram, enquanto um recém-nascido com falência de múltiplos órgãos faleceu. Dois outros casos de recém-nascidos descritos por Fan et al. Apresentaram linfocitopenia leve e evidência radiológica de pneumonia, apesar dos dois se apresentarem clinicamente bem. De acordo com estes resultados não se pode excluir que tanto o feto como o recém-nascido podem desenvolver uma resposta à infecção da mãe e por isso a possibilidade de transmissão vertical não se pode descartar.



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

## Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies

*Acta Obstet Gynecol Scand.* <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>

### Limitações

- Os estudos disponíveis na literatura não apresentam qualidade suficiente quanto à metodologia. Vários estudos não têm informação para os *outcomes* e não se pode excluir a possibilidade de viés de seleção.
- A maioria dos estudos descreve um número reduzido de casos, o que não permite conclusões definitivas.

### Forças

- Inclusão de mulheres grávidas com confirmação laboratorial de infecção por SARS-Cov-2. Assim, as manifestações clínicas e os *outcomes* maternos e neonatais são representativos da doença.
- Inclusão de todos os casos reportados na literatura publicada, o que permitiu um tamanho amostral relativamente elevado.

### Conclusão

- A evidência existente sugere a possibilidade de morbidade materna grave com necessidade de internamento em Unidades de Cuidados Intensivos e morte perinatal em casos de COVID-19 durante a gravidez.
- A transmissão materno-fetal do vírus SARS-Cov-2 não foi detetada na maioria dos casos reportados, embora um recém-nascido teve um teste positivo 36 horas após o parto, mesmo estando isolado da mãe.
- É necessária uma monitorização cuidada das mulheres grávidas com COVID-19 e medidas que previnam a infecção neonatal.





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

## Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Health Care Professionals During the COVID-19 Pandemic

JAMA. Published online April 7, 2020. doi:10.1001/jama.2020.5893

- Especificidades desta pandemia: uma resposta médica adequada requer, não apenas um número adequado de médicos, enfermeiros, farmacêuticos, etc, mas também maximizar a capacidade de cada clínico atender um grande nº de doentes.
- Doentes podem ficar severamente doentes por semanas/meses → capacidade/potencial do profissional de saúde tem de durar bastante tempo
- A tudo isto somam-se mudanças sociais, nível elevado de stress emocional, seus e dos doentes de quem cuidam, maior risco de exposição ao vírus, carga de trabalho excessiva, dilemas morais, rápida evolução da prática clínica → necessidade de resumir as principais considerações para apoiar (não baseadas em evidência científica substancial, baseadas na experiência no tratamento ao COVID-19).
- Fontes de ansiedade reportadas por médicos e enfermeiros:
  - 1) acesso a equipamentos de proteção individual adequados
  - 2) exposição ao COVID-19 no trabalho e levar a infeção para casa
  - 3) não ter acesso rápido aos testes se desenvolverem sintomas do COVID-19; medo de propagação da infeção no trabalho
  - 4) incerteza de que sua organização apoiará as necessidades pessoais e familiares se desenvolverem infeção
  - 5) acesso a cuidados infantis durante o aumento do horário de trabalho e o fecho das escolas
  - 6) apoio a outras necessidades familiares à medida que o horário de trabalho (alimentação, alojamento, transporte)
  - 7) ser capaz de fornecer cuidados médicos adequados, caso tenha mudando de serviço(ex, enfermeiros não pertencentes à UCI que passam a atuar como tal)
  - 8) falta de acesso a informações e comunicações atualizadas



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

## Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Health Care Professionals During the COVID-19 Pandemic

JAMA. Published online April 7, 2020. doi:10.1001/jama.2020.5893

O reconhecimento das fontes de ansiedade permite que os líderes e organizações de saúde desenvolvam abordagens direcionadas para lidar com essas preocupações e fornecer apoio específico

Table. Requests From Health Care Professionals to Their Organization During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic

Request	Principal desire	Concerns	Key components of response
Hear me	Listen to and act on health care professionals' expert perspective and frontline experience and understand and address their concerns to the extent that organizations and leaders are able	Uncertainty whether leaders recognize the most pressing concerns of frontline health care professionals and whether local physician expertise regarding infection control, critical care, emergency medicine, and mental health is being appropriately harnessed to develop organization-specific responses	Create an array of input and feedback channels (listening groups, email suggestion box, town halls, leaders visiting hospital units) and make certain that the voice of health care professionals is part of the decision-making process
Protect me	Reduce the risk of health care professionals acquiring the infection and/or being a portal of transmission to family members	Concern about access to appropriate personal protective equipment, taking home infection to family members, and not having rapid access to testing through occupational health if needed	Provide adequate personal protective equipment, rapid access to occupational health with efficient evaluation and testing if symptoms warrant, information and resources to avoid taking the infection home to family members, and accommodation to health care professionals at high risk because of age or health conditions
Prepare me	Provide the training and support that allows provision of high-quality care to patients	Concern about not being able to provide competent nursing/medical care if deployed to new area (eg, all nurses will have to be intensive care unit nurses) and about rapidly changing information/communication challenges	Provide rapid training to support a basic, critical knowledge base and appropriate backup and access to experts  Clear and unambiguous communication must acknowledge that everyone is experiencing novel challenges and decisions, everyone needs to rely on each other in this time, individuals should ask for help when they need it, no one needs to make difficult decisions alone, and we are all in this together
Support me	Provide support that acknowledges human limitations in a time of extreme work hours, uncertainty, and intense exposure to critically ill patients	Need for support for personal and family needs as work hours and demands increase and schools and daycare closures occur	Provide support for physical needs, including access to healthy meals and hydration while working, lodging for individuals on rapid-cycle shifts who do not live in close proximity to the hospital, transportation assistance for sleep-deprived workers, and assistance with other tasks, and provide support for childcare needs  Provide support for emotional and psychologic needs for all, including psychologic first aid deployed via webinars and delivered directly to each unit (topics may include dealing with anxiety and insomnia, practicing self-care, supporting each other, and support for moral distress), and provide individual support for those with greater distress
Care for me	Provide holistic support for the individual and their family should they need to be quarantined	Uncertainty that the organization will support/take care of personal or family needs if the health care professional develops infection	Provide lodging support for individuals living apart from their families, support for tangible needs (eg, food, childcare), check-ins and emotional support, and paid time off if quarantine is necessary

### O que os profissionais de saúde querem ver nos seus líderes:

- visitem as unidades com pacientes COVID-19 regularmente para fornecer segurança;
- Os profissionais querem estar confiantes de que sua voz e experiência são ouvidas, à medida que as organizações desenvolvem planos de preparação para emergências;
- Líderes devem incentivar os membros da equipa a pedir ajuda quando necessário e enfatizar que os profissionais e líderes da área da saúde precisam confiar um no outro
- Os líderes devem garantir que ninguém sinta que deve tomar decisões difíceis sozinho.
- Líderes deverão expressar genuinamente gratidão pelo trabalho dos profissionais



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

## Coronavirus Disease-19: The First 7,755 Cases in the Republic of Korea

*Osong Public Health Res Perspect.* 2020 Apr;11(2):85-90. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.05

- Neste artigo, os autores fazem um resumo das características dos primeiros 7755 casos de infecção COVID-19 na República da Coreia, reportados até dia 12 Março de 2020
- 62% mulheres; 20-29 anos é grupo com o maior número de casos – 28;9%
- Destes casos, 66 mortes ocorreram, correspondendo a uma letalidade de 0.9%
- A letalidade aumenta com a idade, variando de 0.1% nos 30-39 anos a 8.5% nos ≥80anos

Table 1. Demographics and case fatality proportion of the first 7,755 laboratory-confirmed COVID-19 cases, as of March 12<sup>th</sup> 2020, Republic of Korea.

Variables	Confirmed cases		Deaths	CFP
	n	%	n	%
Sex				
Female	4,808	(62.0)	25	(0.5)
Male	2,947	(38.0)	35	(1.2)
Age group (y)				
0-9	75	(1.0)	-	-
10-19	405	(5.2)	-	-
20-29	2,238	(28.9)	-	-
30-39	804	(10.4)	1	(0.1)
40-49	1,082	(14.0)	1	(0.1)
50-59	1,472	(19.0)	6	(0.4)
60-69	960	(12.4)	14	(1.5)
70-79	483	(6.2)	24	(5.0)
≥ 80	236	(3.0)	20	(8.5)
Total	7,755		66	(0.9)

CFP = case fatality proportion.



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

## Coronavirus Disease-19: The First 7,755 Cases in the Republic of Korea

*Osong Public Health Res Perspect.* 2020 Apr;11(2):85-90. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.05

- Dos 66 casos confirmados de morte por COVID-19, a mediana da idade era de 77 anos (35-93) e 44% eram mulheres
- 96.8% tinham alguma co-morbilidade: hipertensão (48%), diabetes (36%), doença neurodegenerativa (25%), doença pulmonar (17%)
- A mediana do intervalo desde início dos sintomas até a morte foi de 10 dias (1-24)
- A mediana de intervalo desde a data de hospitalização até a data da morte foi de 5 dias (0-16)
- Do número total de mortes, 71% ocorreram em Daegu e apenas 24% em Gyeongbuk, destacando a diferença da magnitude dos casos e acesso à hospitalização entre regiões

Table 3. Fatal cases (n = 66) of laboratory-confirmed COVID -19 cases, as of March 12<sup>th</sup> 2020, Republic of Korea.

Variables	n	(%)
Age (y), median (range)	77	(35-93)
Sex		
Female	29	(43.9)
Male	37	(56.1)
Coexisting condition*		
Any	61	(96.8)
Cerebrovascular disease	5	(7.9)
Heart disease	10	(15.9)
Pulmonary disease	11	(17.5)
Kidney disease	5	(7.9)
Diabetes	23	(36.5)
Hypertension	30	(47.6)
Cancer	7	(11.1)
Neurodegenerative disorder	16	(25.4)
Under investigation	5	(6.5)
Region		
Daegu	47	(71.2)
Gyeongbuk	16	(24.2)
Others	3	(4.5)
Death while in home	5	(7.6)
Diagnosis after death	11	(16.7)
Interval, days, median (range)		
Symptom → Death	10	(1-24)
Symptom → Diagnosis	4	(0-20)
Symptom → Hospitalization	4.5	(0-11)
Hospitalization → Death	5	(0-16)
Total	66	

\* A single case may have multiple comorbidities (investigation files required).



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

## Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS–CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients

*Ann Intern Med.* 2020 Apr 6. doi: 10.7326/M20-1342

- Durante uma infecção respiratória viral, assume-se que as máscaras previnem a transmissão. Mas não se sabe se as máscaras faciais usadas por doentes COVID-19 previnem a contaminação do ambiente. Assim, neste *Brief Research Report*, os autores pretendem **avaliar a efetividade de máscaras cirúrgicas e de algodão para filtrar SARS-CoV-2.**
- *Métodos:*
  - 4 doentes COVID-19 admitidos em quartos de isolamento de pressão negativa.
  - Comparação de máscaras cirúrgicas não reutilizáveis (180 mm × 90 mm, 3 camadas [superfície interior com polipropileno e polietileno, filtro polipropileno, e superfície exterior de polipropileno], plissadas, embaladas a garmel em embalagem de cartão; KM Dental Mask, KM Healthcare Corp) com máscaras reutilizáveis 100% algodão (160 mm × 135 mm, 2 camadas, embaladas individualmente em plástico; Seoulsa).
  - Placas de Petri (90 mm × 15 mm) contendo 1 mL de meio de transporte (*sterile phosphate-buffered saline with bovine serum albumin, 0.1%; penicillin, 10 000 U/mL; streptomycin, 10 mg; and amphotericin B, 25 µg*) colocadas a aproximadamente 20 cm das bocas dos doentes.
  - Os doentes foram instruídos a tossir 5 vezes para as placas de Petri na seguinte sequência: sem máscara, máscara cirúrgica, máscara de algodão e novamente sem máscara. Uma placa de Petri diferente foi utilizada para cada um dos 5 episódios de tosse.
  - As superfícies das máscaras foram “esfregadas” com zaragatoas *dacron* assépticas na seguinte sequência: superfície exterior da máscara cirúrgica, superfície interior da máscara cirúrgica, superfície exterior da máscara de algodão e superfície interior da máscara de algodão.
- *Resultados:*
  - As medianas das cargas virais das amostras nasofaríngeas e salivares dos 4 participantes foram 5,66 log copies/mL e 4,00 log copies/mL, respectivamente. A mediana da carga viral após tosse sem máscara, com máscara cirúrgica e com máscara de algodão foi de 2,56 log copies/mL, 2,42 log copies/mL e 1,85 log copies/mL, respectivamente. As zaragatoas das superfícies exteriores das máscaras foram positivas para SARS-CoV-2, enquanto a maioria das zaragatoas das superfícies interiores da máscara foram negativas (ver Tabela).



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

## Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS–CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients

*Ann Intern Med.* 2020 Apr 6. doi: 10.7326/M20-1342

### • *Discussão:*

- As máscaras cirúrgicas e de algodão não são eficazes a filtrar SARS-CoV-2 durante episódios de tosse em doentes infectados.
- O tamanho e as concentrações de SARS-CoV-2 nos aerossóis gerados durante a tosse é desconhecido.
- Foi encontrada uma maior contaminação na superfície exterior das máscaras do que a encontrada nas superfícies interiores. Embora seja possível que as partículas de vírus possam atravessar da superfície interior para a exterior através da pressão física da zaragatoa, a superfície exterior foi “esfregada” antes da superfície interior.
- Nota: É improvável que a detecção de partículas virais na superfície exterior da máscara tenha sido causada por erro experimental ou artefato. A explicação pode estar relacionada com as características aerodinâmicas da máscara. Um jato turbulento devido à saída de ar pelas laterais da máscara pode ter contribuído para a contaminação da superfície exterior. Outra alternativa poderá estar relacionada com a penetração na máscara de pequenos aerossóis de SARS-CoV-2 gerados durante tosse. Entretanto, essa hipótese só poderia ser válida se os doentes com tosse não exalassessem partículas grandes, que seria esperado que ficassem depositados na superfície interna da máscara apesar da alta velocidade. Estas observações sustentam a importância higiene das mãos depois de tocar na superfície exterior máscaras.

*Table.* SARS-CoV-2 Viral Load in Patient Samples, Petri Dishes, and Mask Surfaces

Characteristic	Patient 1 (Hospital A)	Patient 2 (Hospital A)	Patient 3 (Hospital B)	Patient 4 (Hospital B)
Age, y	61	62	35	82
Sex	Male	Female	Male	Female
Clinical diagnosis	Pneumonia	Upper respiratory infection	Upper respiratory infection	Pneumonia with ARDS
Symptom onset before admission, d	24*	4	5	10
Timing of the mask test, hospital days	8	4	2	14
Viral load, log copies/mL				
Nasopharyngeal swab	7.68	5.42	5.98	3.57
Saliva	4.29	2.59	5.91	3.51
Petri dish				
Coughing without a mask (before control)	3.53	2.14	2.52	ND
Coughing with a surgical mask	3.26	1.80	2.21	ND
Coughing with a cotton mask	2.27	ND	1.42	ND
Coughing without a mask (after control)	3.23	2.06	2.64	2.44
Mask surface				
Outer surface of surgical mask	2.21	2.11	2.63	2.59
Inner surface of surgical mask	ND	ND	2.00	ND
Outer surface of cotton mask	2.76	2.66	3.61	2.58
Inner surface of cotton mask	ND	ND	3.70	ND

ARDS = acute respiratory distress syndrome; ND = not detected; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2.  
\* Transferred from the other hospital.

**Conclusão:** As máscaras cirúrgicas e de algodão parecem ser ineficazes na prevenção da disseminação de SARS-CoV-2 através da tosse de doentes com COVID-19 para o meio ambiente e superfície exterior da máscara.



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

## When will the battle against novel coronavirus end in Wuhan: A SEIR modeling analysis

*J Glob Health.* 2020 Jun;10(1):011002. doi: 10.7189/jogh.10.011002

A 15 de Fevereiro de 2020 o número total de casos de infeção confirmados em Wuhan chegou aos 37.914 e o número de mortes chegou aos 1123, o que constitui 56.9% do total de casos confirmados e 73.7% do total de mortes na China.

**OBJECTIVO:** Compreender as tendências futuras da epidemia, através da análise da dinâmica e tendências da epidemia 2019-nCoV na cidade de Wuhan através da utilização do método de modelação SEIR

O método SEIR é um modelo epidemiológico clássico relativo ao fluxo de pessoas em cada um dos seguintes grupos: Suscetíveis (S), Expostos (E), Infetados (I) e Recuperados (R).

Para a construção do modelo, consideraram-se os dados de 22 dias (altura em que a cidade foi fechada e os transportes suprimidos) divididos em duas fases:

**1) 23 Janeiro a 7 de Fevereiro**

**2) 8 a 12 de Fevereiro** (durante esta segunda fase, Wuhan adotou um conjunto de medidas com impacto nos parâmetros do modelo, incluindo o diagnóstico atempado, tratamento atempado, isolamento eficiente da população infetada)

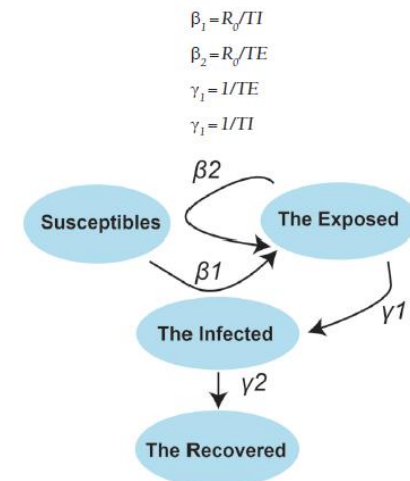


Figure 1. Relationship among four groups according to SEIR model.



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

## When will the battle against novel coronavirus end in Wuhan: A SEIR modeling analysis

*J Glob Health.* 2020 Jun;10(1):011002. doi: 10.7189/jogh.10.011002

**Table 1.** Number of the infected and the recovery at specific date in Wuhan\*

DATE (2020)	INFECTED	RECOVERED
22 Jan	425	28
23 Jan	495	31
24 Jan	572	39
25 Jan	618	40
26 Jan	698	42
27 Jan	1590	45
28 Jan	1905	75
29 Jan	2261	82
30 Jan	2639	103
31 Jan	3215	139
1 Feb	4109	171
2 Feb	5142	224
3 Feb	6384	303
4 Feb	8351	368
5 Feb	10117	431
6 Feb	11618	534
7 Feb	13603	698
8 Feb	14982	877
9 Feb	16902	1044
10 Feb	18454	1206
11 Feb	19588	1377
12 Feb	32944	1915

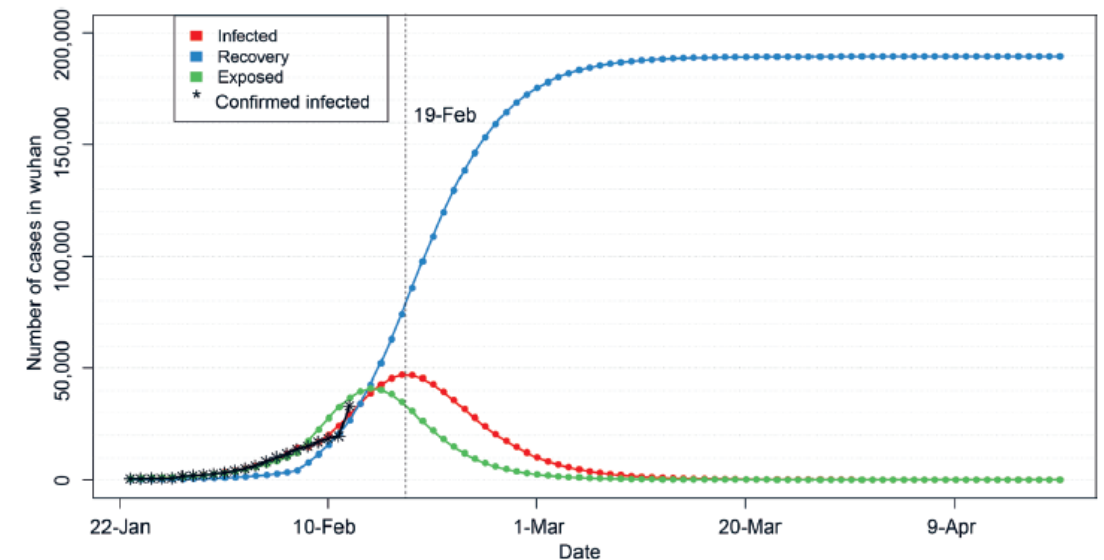
\*Source: <http://wjw.hubei.gov.cn/>

O resultados mostram que o número de pessoas infetadas aumentou devagar na fase inicial (22-31 Janeiro), mas entre 1 e 12 de Fevereiro, o número de pessoas infetadas aumentou rapidamente, com pico expectável a 19 de Fevereiro, podendo chegar às 47000 pessoas.

Subsequentemente, o número de infeções diminuirá.

Entrando no mês de março a epidemia irá diminuir gradualmente e terminará no final do mês.

Esta estimativa baseia-se no pressuposto de que o número da **população suscetível (N=200.000)** não irá aumentar



**Figure 3.** Epidemic trend of 2019-nCoV within 90 days after the closure of Wuhan.





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

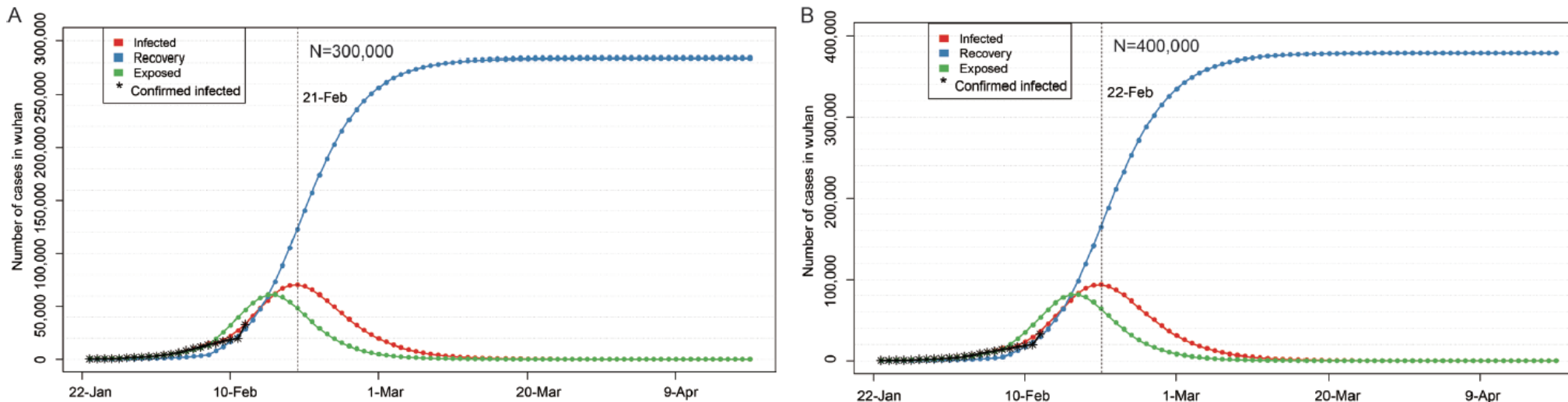
## When will the battle against novel coronavirus end in Wuhan: A SEIR modeling analysis

*J Glob Health.* 2020 Jun;10(1):011002. doi: 10.7189/jogh.10.011002

Se a epidemia não for devidamente controlada e a população suscetível subir para  $N=300.000$  e os outros parâmetros permanecerem, o pico da epidemia poderá ser adiado para 21 de fevereiro, chegando a 75.000.

Se a população suscetível subir para  $N=400.000$  e os outros parâmetros permanecerem, o pico da epidemia poderá ser adiado para 22 de Fevereiro, chegando a 100.000.

Em ambos os casos, a epidemia subsistirá em Março e desaparecerá gradualmente perto do final do mês de Março.



**Figure 4.** Epidemic trend of 2019-nCoV within 90 days after the closure of Wuhan city. Panel A. Assuming the number of susceptible people  $n = 300000$ . Panel B. Assuming the number of susceptible people  $n = 400000$ .

### CONCLUSÃO

A situação epidémica do 2019-nCoV em Wuhan foi controlada eficazmente após o encerramento da cidade e o índice de transmissão da doença diminuiu significativamente. Espera-se que o pico ocorra em Fevereiro e termine em Março.