



**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: 16/03/2020 e 17/03/2020

André Silva Pinto

Beatriz Prista Leão

Nuno Rocha Pereira

Paula Meireles

Serviço de Doenças Infecciosas, CHUSJ

ISPUP



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

Editorial Concern - Possible Reporting of the Same Patients With COVID-19 in Different Reports

JAMA. 2020 Mar 16.

- Editorial da JAMA
- Os editores da JAMA notaram que alguns artigos, por vezes com autorias sobrepostas, reportam os mesmos doentes, sem indicação expressa que tal estava a acontecer
- Isto cria um registo científico incorreto, pode afetar as estimativas de prevalência da doença ou dos seus *outcomes* e pode impedir a realização de meta-análises válidas
- Os editores reconhecem o esforço para comunicar informação sobre a COVID-19 de uma forma célere e pedem aos autores que identifiquem claramente se algum dos doentes reportado numa submissão já foi submetido previamente.



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

Managing COVID-19 in Low- and Middle- Income Countries

JAMA. 2020 Mar 16.

- Artigo de opinião da JAMA sobre o impacto da COVID-19 em países em desenvolvimento
- Em África, o número de cama de intensivos e de pessoas treinado em cuidados intensivos é muito limitado; isto fará aumentar a taxa de mortalidade
- Os governos devem assegurar o uso correto de EPI e atuar agora para tentar ter armazenamento adequado no caso do surto se disseminar
- Existem 41 milhões de descolados e 25 milhões de refugiados; muitos vivem em países em desenvolvimento; a COVID-19 pode ter consequências catastróficas nos campos de refugiados
- Os *mass media* têm um papel fundamento na prevenção do medo social e estigmatização



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

Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China

Clin Infect Dis. 2020 Mar 16.

- Serie de casos
- 69 doentes, 46% homens, idade mediana 42 anos (IQR 35-62)
- Mortalidade: 7.5% (n=5)
- SpO2 à admissão, tem relação com a mortalidade
- Os doentes no grupo SpO2 à admissão < 90% eram mais velhos, tinham mais comorbidades e níveis mais altos de IL6, IL10, DHL e PCR
- O tratamento com arbidol mostrou tendência para diminuir taxa mortalidade



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

Potentially repurposing adamantanes for COVID-19

J Med Virol. 2020 Mar 16.

- Carta ao editor
- Alguns coronavírus são inibidos pelos adamantanos (229E, OC43, SARS-CoV)
- Os adamantanos (p.e., amantadina) devem ser reavaliados, pelo menos em estudos laboratoriais



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

Is novel coronavirus disease (COVID-19) transmitted through conjunctiva?

J Med Virol. 2020 Mar 16.

- Carta ao editor
- O SARS-CoV-2 foi detetado nas lágrimas e secreções conjuntivais de doentes com conjuntivite
- Contudo, a transmissão da COVID-19 é pouco provável
- Os oftalmologistas são facilmente infetados pelo contacto próximo com doentes
- A deteção na conjuntiva pode ocorrer por exsudação durante a viremia (e não por replicação do vírus na conjuntiva)
- Recomenda-se contudo proteção ocular na observação dos doentes



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

“Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Panel”

(Radiology. 2020 Mar 16:200988. doi: 10.1148/radiol.2020200988.)

- Artigo em que se descreve a preparação de serviços de radiologia para a pandemia COVID-19. Esta descrição é feita por peritos de vários centros americanos e um de Singapura
- A preparação é definida como o conjunto de políticas ou procedimentos aplicável aos serviços de imagiologia e que visa:
 - Manter operacionalidade em face de uma crise de saúde pública global sem precedentes
 - Apoiar a prestação de cuidados a doentes COVID-19
 - Manter as capacidades de diagnóstico e intervenção para todo o hospital e para o conjunto do sistema de saúde
- A maioria dos peritos consultados refere como principais prioridades o assegurar de circuitos seguros para doentes COVID-19, a limpeza e desinfeção adequada dos materiais e equipamentos e a segurança dos profissionais envolvidos



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

“Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China”

(Clin Infect Dis. 2020 Mar 16. pii: ciaa272. doi: 10.1093/cid/ciaa272)

- Estudo de coorte retrospectivo que tem como objetivo clarificar as características dos doentes com COVID-19 refratário
- Doentes hospitalizados categorizados em doentes com curso habitual e com COVID-19. Os primeiros eram os doentes que cumpriam cumulativamente as seguintes condições:
 - Melhoria óbvia de sintomatologia respiratória
 - Ausência de febre > 3 dias (sem recurso a corticoterapia ou antipiréticos)
 - Melhoria dos achados radiológicos
 - Duração de internamento < 10 dias
- Incluídos 155 doentes, 85 dos quais com COVID-19 refratário
- Na análise multivariável foram identificados como fatores associados a COVID-19 refratário:
 - Sexo masculino
 - Anorexia à admissão
 - Ausência de febre à admissão
 - Necessidade de oxigenoterapia
 - Utilização de corticoterapia
 - Utilização de expectorante
 - Utilização de lopinavir/ritonavir
- Maioria dos doentes analisados apresentou critérios de COVID-19 refratário e, apesar das limitações do estudo, identificarem-se alguns fatores que podem estar relacionados com esta evolução e que poderão ser úteis na prática clínica



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

“Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals”

(Ocul Immunol Inflamm. 2020 Mar 16:1-5. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501)

- Artigo de revisão que analisa a possibilidade de aquisição de infecção por Coronavírus (lato sensu) por via ocular e também as possíveis manifestações da infecção por este tipo de vírus
- A evidência de transmissão por via ocular SARS-CoV-2 não é robusta mas existe evidência para outros Coronavírus relativa à possibilidade de causar doença ocular
- Evidência de que o HCoV-NL63 pode causar conjuntivite
- Estudo prévio a demonstrar a possibilidade de o SARS-CoV poder ser encontrado nas lágrimas
- Relatos esporádicos de manifestações oftalmológicas associadas a SARS-CoV-2
- Receptor para SARS-CoV-2 (ACE2) pode ser encontrado no humor aquoso
- Evidência abundante de possibilidade de atingimento ocular diverso por Coronavírus noutros animais, nomeadamente gato e rato
- Autores concluem que atendendo a que os Coronavírus causam doença ocular noutros animais pode ser levantada a possibilidade de isso também poder acontecer com SARS-CoV-2, no entanto ressalvam que existem importantes diferenças entre os vírus desta família que não permitem grandes extrapolações



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

“COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report”

(Ann Intern Med. 2020 Mar 16. doi: 10.7326/L20-0175.)

- Carta aos editores em que os autores reportam os outcomes de vários profissionais de saúde expostos um doente COVID-19
- O doente COVID-19 só foi diagnosticado com esta patologia após 4 dias de internamento, sendo que entre D2 e D4 o doente necessitou de ventilação mecânica invasiva
- Identificados 41 profissionais com exposição a procedimentos potencialmente geradores de aerossóis durante pelo menos 10 minutos e a uma distância inferior a 2 metros
- Todos os profissionais foram colocados em quarentena (14 dias) no domicílio sob vigilância de sintomas. Adicionalmente foram submetidos a pesquisa de SARS-CoV-2 entre D1 e D5 após a exposição e posteriormente no final do período de quarentena
- 35 dos profissionais tinha usado máscara cirúrgica durante a exposição de risco e 6 tinham usado respirador N95
- Nenhum dos profissionais desenvolveu sintomas e todas as pesquisas de biologia molecular do SARS-CoV-2 foram negativas
- Os autores concluem que a utilização de máscara cirúrgica e precauções básicas de controlo de infeção poderá ser suficiente na prevenção da infeção por SARS-CoV-2
- No entanto, os autores ressaltam que o estudo tem várias limitações e é de pequena dimensão, pelo que mantêm a recomendação de utilização de respirador N95 ou superior nos procedimentos geradores de aerossóis

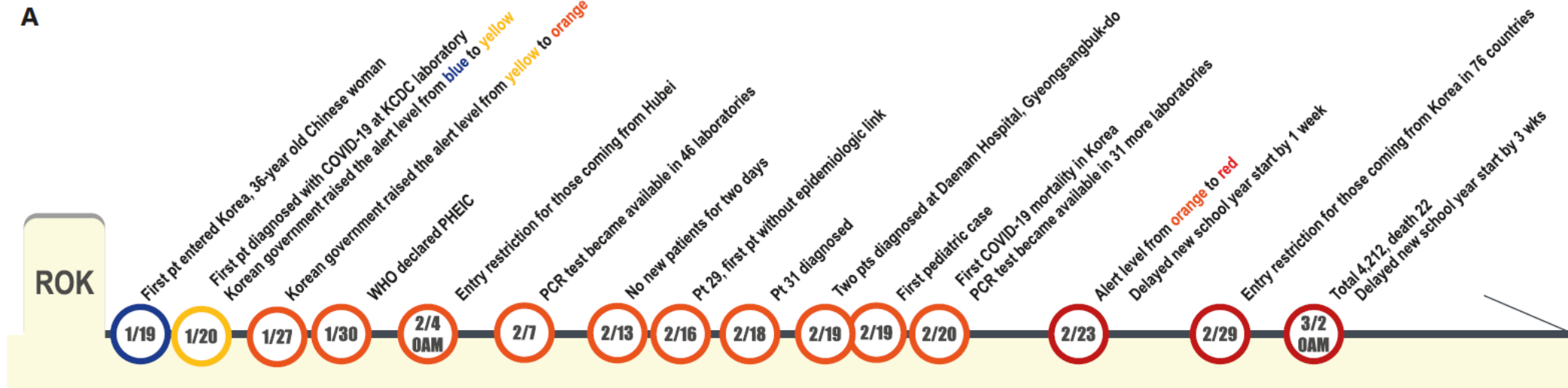


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020

J Korean Med Sci 2020;35(10) doi: 10.3346/jkms.2020.35.e112

Timeline da COVID-19 na República da Coreia.



O caso 31 foi o primeiro caso relacionado ao grupo religioso. O Hospital Daenam possui uma ala psiquiátrica onde se identificaram muitos casos. ROK = República da Coreia, Pt = caso, KCDC = Centro Coreano de Controle e Prevenção das Doenças, PHEIC = Emergência em Saúde Pública de Interesse Internacional, sx = sintoma.



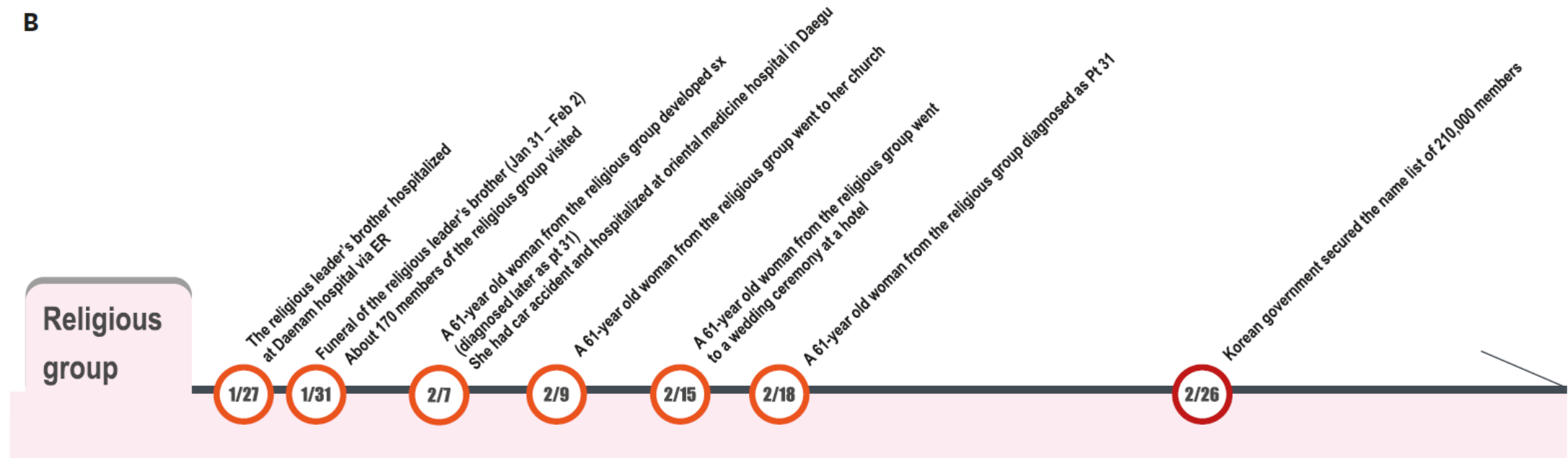
Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020

J Korean Med Sci 2020;35(10) doi: 10.3346/jkms.2020.35.e112

Timeline da COVID-19 no Grupo religioso Shincheonji na área Daegu e Gyeongsangbuk-do.

B



O caso 31 foi o primeiro caso relacionado ao grupo religioso. O Hospital Daenam possui uma ala psiquiátrica onde se identificaram muitos casos. ROK: República da Coreia; Pt: caso; KCDC: Centro Coreano de Controle e Prevenção das Doenças; PHEIC: Emergência em Saúde Pública de Interesse Internacional; sx: sintoma.

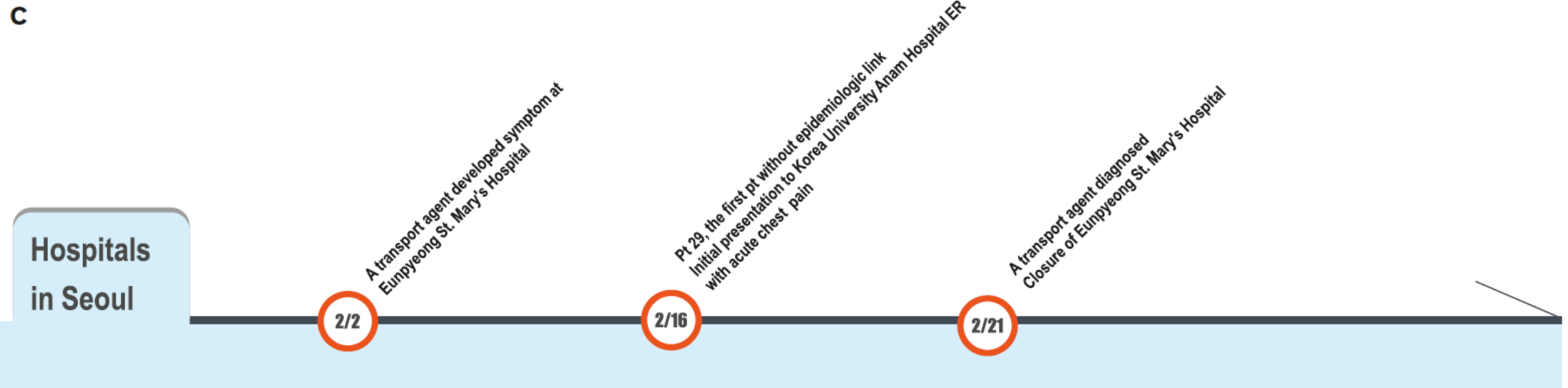


Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020

J Korean Med Sci 2020;35(10) doi: 10.3346/jkms.2020.35.e112

Timeline da COVID-19 no Hospital Eunpyeong St. Mary's e ao serviço de urgência do Hospital Universitário de Anam em Seul.



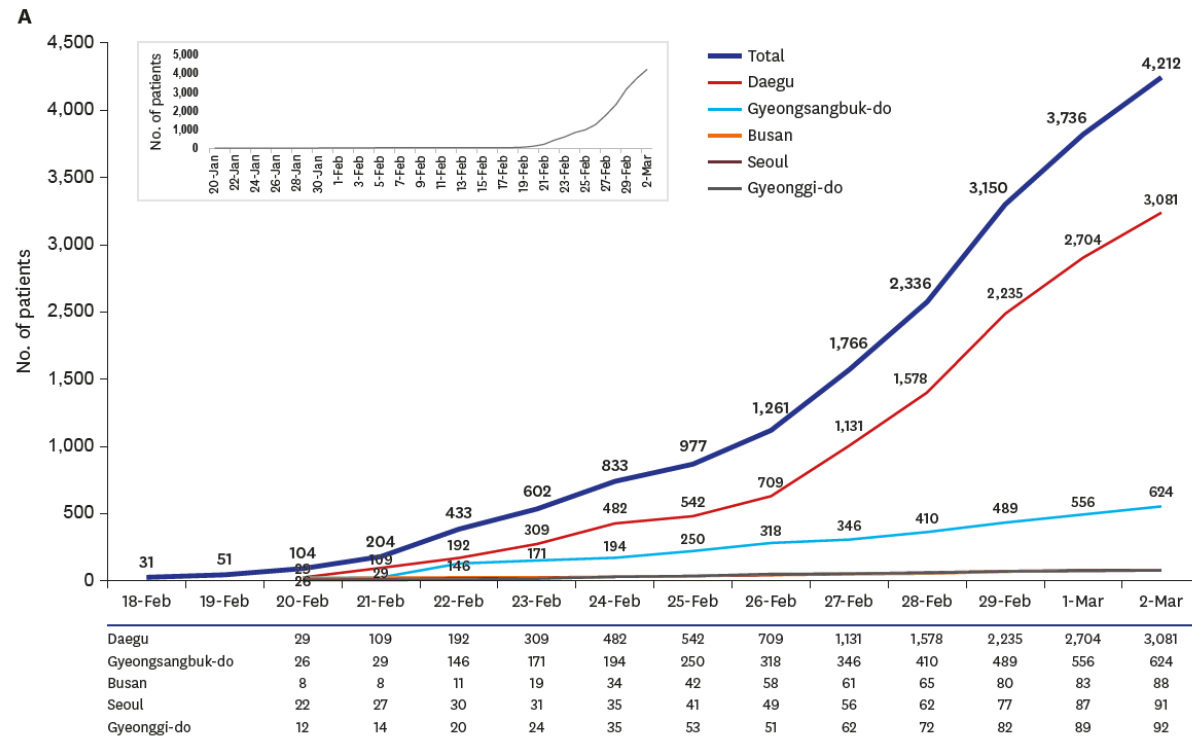
Pt: caso.



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

Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020

J Korean Med Sci 2020;35(10) doi: 10.3346/jkms.2020.35.e112



Número de casos confirmados com COVID-19 até 2 de março de 2020. (A) Curva de frequência cumulativa na República da Coreia e em cidades e províncias selecionadas.

Outros dados:

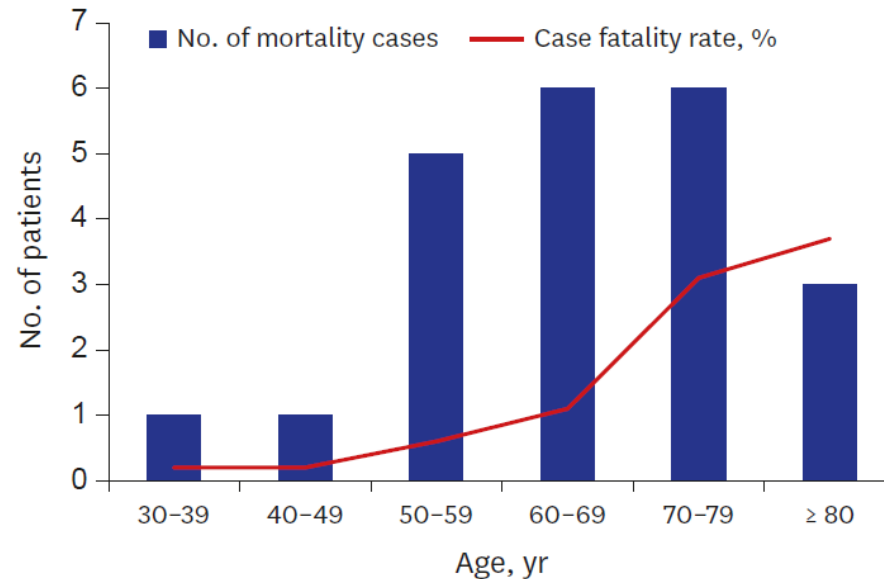
- Daegu tinha 1,26 casos/1.000 habitantes a 02/03/2020 – a frequência relativa mais alta no país;
- Em Seul fizeram-se 16.382 testes com uma positividade de 0,6%, e em Daegu 10.958 testes e positividade 28,1%;
- Houve 2 grandes clusters: 1. Grupo religioso de Shincheonji na área de Daegu e Gyeongsangbuk-do, que representou 70% dos casos em Daegu. 2. Ala psiquiátrica do Hospital Deanam em Gyeongsangbuk-do;
- Distribuição por idade: em forma de M com dois picos nos 20-29 e 50-59. Casos com <19 anos: 4,8%;
- Distribuição por sexo: 38% homens;
- 7 dias entre o pico dos sintomas e o pico dos casos confirmados.



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

Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020

J Korean Med Sci 2020;35(10) doi: 10.3346/jkms.2020.35.e112



No. of confirmed cases	506	633	834	530	192	81
No. of mortality cases	1	1	5	6	6	3
Case fatality rate, %	0.2	0.2	0.6	1.1	3.1	3.7

- Letalidade: 0,5% (22/4212 casos confirmados). Das 22 mortes:
 - 13 (59,1%) eram homens;
 - 20 (90,9%) tinham 50 anos ou mais;
 - Todos tinham comorbilidades – 7 estavam na ala psiquiátrica do Hospital Deanam internados há alguns anos e numa condição geral debilitada;
 - 5 (22,7%) o diagnóstico foi após a morte;
 - 17 (77,3%) morreram no hospital.



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

Estimation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Burden and Potential for International Dissemination of Infection From Iran

Annals of Internal Medicine 2020 doi: 10.7326/m20-0696

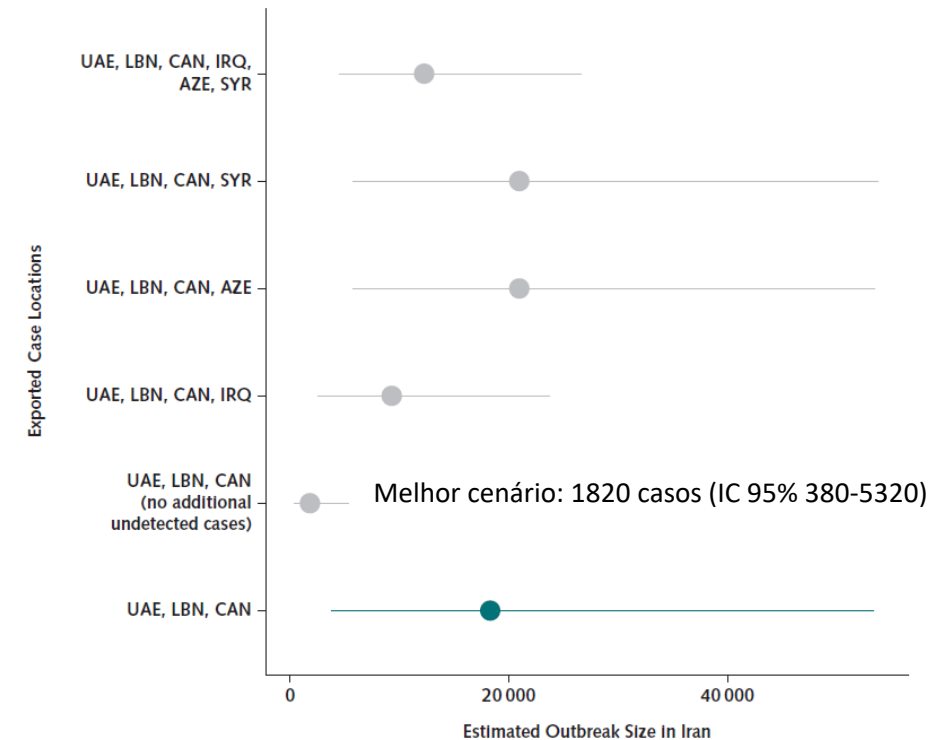
Nesta carta os autores estimaram a **dimensão do surto de COVID-19 no Irão** e previram os locais prováveis de exportação de casos tendo por base:

- Os 3 casos exportados conhecidos e os países de destino: Emirados Árabes Unidos (UAE), Líbano (LBN) e Canadá (CAN);
- O volume de passageiros e os destinos finais das ligações aéreas do Irão com outros países.

O autores estimaram:

- **18.300 casos COVID-19** (IC 95%, 3770 a 53.470 casos) teriam de ter ocorrido no Irão, assumindo uma duração de surto de 1,5 meses, para que os casos exportados conhecidos se verificassem;
- É improvável que se tenham verificado casos no CAN e no LBN e não no Iraque (IRQ), Síria (SYR) ou Azerbaijão (AZE), com quem o Irão tem mais ligações aéreas. Desenharam-se os seguintes cenários de estimativa do tamanho do surto no Irão (Figura):
 - nenhum caso adicional exportado para outros destinos internacionais (melhor cenário);
 - 1 caso exportado adicionalmente para o IRQ, AZE ou SYR (de forma independente e para todos)

A falta de casos de COVID-19 identificados nos países com ligações mais próximas ao Irão sugere que os casos nesses países não estão a ser identificados. O que é preocupante, tanto para a saúde pública do Irão como devido à alta probabilidade de disseminação da doença aos países vizinhos com menor capacidade de resposta.





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

A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses

Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):558-570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644. | Aceite a 25/02

- Quando ocorre *spillover* de um CoV animal para os humanos, a gravidade da doença é significativamente maior numa fase inicial de adaptação. Eventualmente, esta interacção entre vírus e sistema imunitário do hospedeiro atinge um equilíbrio. E provável que o SARS-CoV-2 se adapte no sentido de se tornar mais atenuado e com maior transmissibilidade pessoa-a-pessoa.
- Uma vez que doentes com sintomas ligeiros ou inespecíficos e portadores assintomáticos frequentemente não são detectados, a probabilidade de disseminação e estabelecimento da infecção aumenta e isto representa um enorme desafio ao controlo do surto. Estes indivíduos poderão, no entanto, ser raros e menos contagiosos (menor carga vírica noutros HCoV).
- Tal como outros HCoV, é provável que o SARS-CoV-2 antagonize o IFN e suprima outras vias de sinalização antiviral inata. Aparentemente, fá-lo numa medida intermédia entre os HCoV da comunidade e o SARS-CoV, o que, comparado com o SARS-CoV, pode levar a uma defesa mais robusta do hospedeiro, a uma replicação viral atenuada e a menor patogenicidade
- Com o MERS e o SARS-CoV, a transmissão secundária e terciária são progressivamente menos eficientes, tornando-se a insustentável no tempo, perante medidas humanas como a quarentena. A persistência da transmissão de SARS-CoV-2 em humanos dependerá principalmente de o vírus ter adquirido capacidade de transmissão pessoa-a-pessoa de forma eficiente e sustentável. Se a transmissibilidade do SARS-CoV-2 for comparável à dos outros 4 HCoV e aos vírus da gripe, devemos esperar um novo vírus de transmissão sustentada na comunidade.
- É essencial determinar a real taxa de infectados e a real proporção de portadores assintomáticos, bem como as taxas de transmissão na disseminação secundária, terciária e quaternária.
- Se a taxa de ataque for suficientemente elevada, será um desafio tremendo conter a propagação antes que se gere imunidade de grupo
- O desenvolvimento de vacinas será uma oportunidade de conter/erradicar a infecção, caso a quarentena não puder prevenir a sua disseminação.



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

A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses

Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):558-570.
doi: 10.1080/22221751.2020.1736644.

SARS-CoV vs. SARS-CoV-2

- Homologia em 82% da sequência nucleotídica
- Tendo em conta as semelhanças, será de prever que os padrões e formas de interacção entre o SARS-CoV-2 e o sistema imunitário serão similares aos do SARS-CoV

	SARS-CoV	SARS-CoV-2
Virus origin	<ul style="list-style-type: none"> • Horseshoe bats as evolutionary reservoir host • Civets as intermediate amplifying host • Unknown reservoir host(s)? 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Rhinolophus affinis</i> bats as evolutionary reservoir host • Unknown intermediate amplifying host(s)? • Unknown reservoir host(s)?
Entry receptor	<ul style="list-style-type: none"> • ACE2 as entry receptor • Both human ACE2 and civet ACE2 capable of supporting SARS-CoV entry • Mouse ACE2 less efficient in supporting entry of SARS-CoV when compared with human ACE2 	<ul style="list-style-type: none"> • ACE2 from humans, <i>Rhinolophus sinicus</i> bats, civets and swine as entry receptor [35] • Mouse ACE2 unable to serve as entry receptor [35]
Human-to-human transmission route	<ul style="list-style-type: none"> • Droplets in most cases • Close contact with contaminated fomites • Faecal–oral • Aerosols uncommon but possible under special circumstances 	<ul style="list-style-type: none"> • Droplets in most cases • Close contact with contaminated fomites • Faecal–oral • Aerosols uncommon but possible under special circumstances • Higher attack rate within family clusters

(continuação)	SARS-CoV	SARS-CoV-2
Superspreading events	<ul style="list-style-type: none"> • Superspreading events detected in Hong Kong and Beijing [8] 	<ul style="list-style-type: none"> • Superspreading events suspected as in the Diamond Princess cruise ship.
Clinical presentations	<ul style="list-style-type: none"> • Lower respiratory infection • ICU care required in ~30% patients • ARDS in ~20% patients • Gastrointestinal and CNS infection 	<ul style="list-style-type: none"> • Lower respiratory infection [36] • ICU care required in 5–10% patients • ARDS in 5% patients [36] • Gastrointestinal infection • Asymptomatic carriers [51]
Case fatality	<ul style="list-style-type: none"> • 9.6% worldwide 	<ul style="list-style-type: none"> • 3.4% worldwide as of 24 February 2020 (4.0% in Hubei Province, China, and 0.84% elsewhere)
Transmissibility	<ul style="list-style-type: none"> • $R_0 = 2^a$ 	<ul style="list-style-type: none"> • $R_0 = 3-4^b$
Interferon antagonists	<ul style="list-style-type: none"> • nsp1, nsp3, nsp16, ORF3b, ORF6, M and N proteins 	<ul style="list-style-type: none"> • nsp1, nsp3, nsp16, ORF3b, ORF6, M and N proteins?
Inflammasome activators	<ul style="list-style-type: none"> • ORF3a, ORF8b, and E proteins 	<ul style="list-style-type: none"> • ORF3a, ORF8, and E proteins?

^a R_0 is <1 for tertiary and quaternary spreading as well as in the later phase.

^bIt remains to be seen as to whether R_0 will substantially reduce in tertiary and quaternary spreading as well as in the later phase.



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

Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0)

Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):582-585. doi: 10.1080/22221751.2020.1735265. | Aceite a 22/02/2020.

Seleção de pessoal para a “linha da frente”:

- Só devem ser elegíveis após formação dirigida ao SARS-CoV-2
- Não devem ser incluídos profissionais com >55 anos, história de doença crónica (hepatite, DRC, DM, doença auto-imune, neoplasia), grávidas ou com quadro febril agudo.
- Todos os profissionais devem fazer estudo basal com hemograma, BQ, CK, análise de urina e Rx tórax

Isolamento de profissionais de saúde que trabalhem com doentes com COVID-19:

- Isolamento social
- Isolamento e observação imediatas se surgirem sintomas
- Após terminar o trabalho numa coorte de COVID-19, todos os profissionais devem ser testados para SARS-CoV-2 com zaragatoa oro/nasofaríngea e hemograma.
 - Normal → isolamento social e integração no trabalho após 1 semana
 - Anormal → isolamento e observação.

Diagnóstico

- **Rastreio:** história epidemiológica + início agudo de febre, sem sintomas gripais, não atribuível a outra causa
- **Crítérios de diagnóstico:**
 - **História epidemiológica** compatível
 - **Manifestações:** febre, leucócitos N/↓, linfopenia. Rx tórax inicial com múltiplas sombras irregulares e alterações intersticiais, mais proeminentes nas regiões externas.
 - **Diagnóstico:** RT-PCR SARS-CoV-2 positiva em amostra do tracto respiratória (zaragatoa, expetoração, aspirado)
- !! Doentes com febre aguda, Rx normal e linfopenia <800/μL ou linfopenia de CD4 e/ou CD8 **devem ser isolados em casa, mesmo com teste negativo.** Considerar repetir teste e/ou TC tórax, em função da situação clínica.

MCDTs

- **1ª avaliação:** zaragatoa da oro/nasofaringe, hemograma, função hepática e renal, PCR, PCT, CK, mioglobina, coagulação, urina, GSA, TC tórax.
- **Monitorização:**
 - 3º, 5º e 7º dia: hemograma, função hepática e renal, PCR, CK, mioglobina, coagulação.
 - Rx ou TC tórax: ao 1-2º dia + reavaliação em função da doença (≤5 dias de intervalo)
 - À data de alta: hemograma, função hepática e renal e Rx tórax.



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

Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0)

Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):582-585. doi: 10.1080/22221751.2020.1735265. | Aceite a 22/02/2020.

Estratificação e decisão sobre o local de tratamento

- **Doença Grave** → internamento hospitalar
 - FR ≥ 30 cpm ou dispneia
 - SatO₂ $\leq 95\%$ ou PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg em ar ambiente
 - Imagem pulmonar com atingimento multi-lobular ou agravamento de $> 50\%$ em 48h
 - qSOFA ≥ 2
 - CURB-65 ≥ 1
 - Pneumotórax
 - Outras situações clínicas que exijam internamento
- **Doença crítica** → UCI
 - Falência respiratória
 - Choque séptico
 - Qualquer falência orgânica

Tratamento

- Repouso, nutrição, hidratação e monitorização
- Oxigénio para SatO₂ $\geq 90\%$ (grávidas 92-95%)
 - CN: início 5L/min
 - HFNO: início 20L/min → 50-60L/min
 - VNI se tolerância
 - VMI protectora +/- prone +/- ECMO
- Antivíricos: Lopinavir/ritonavir 2cps 12/12h
- Se gravidade, considerar corticoterapia: 40-80mg/dia, 5 dias (pode ser prolongado)
- IgIV: se doença crítica, precocemente, 0.25-0.5 g/(kg·d), 3-5 dias
- Antibioterapia empírica: se suspeita de sobreinfecção bacteriana



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

Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0)

Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):582-585. doi: 10.1080/22221751.2020.1735265. | Aceite a 22/02/2020.

Cuidados relacionados com ventilação invasiva

- Assim que se antecipe a necessidade de intubação endotraqueal, o doente deve ser transferido para uma UCI, com ambiente de pressão negativa
- Utilizar MAD a 15L/min durante o transporte
- Utilizar esquema de indução rápida com relaxante muscular, para diminuir o risco de formação de gotículas
- Utensílios reutilizáveis devem ser desinfectados dentro do ambiente de pressão negativa
- Utilizar sistemas de circuito fechado na ventilação
- Se for necessário desconectar o circuito do ventilador, este deve ser colocado em standby, para evitar formação de aerossóis

CrITÉrios para alta (ou transferência para outro serviço)

- Apirexia por >3 dias
- Melhoria significativa dos sintomas respiratórios
- Sinais de reabsorção das lesões pulmonares
- 2 testes consecutivos negativos, realizados com ≥ 1 dia de intervalo



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

Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review

J Med Virol. 2020 May;92(5):479-490. doi: 10.1002/jmv.25707.

Artigo muito sintético sobre possíveis tratamentos para o SARS-CoV-2.

Intervenções Nutricionais

- Vitaminas A, B2, B3, B6, C, D e E
- Omega-3
- Selénio
- Zinco
- Ferro

Immunoenhancers

- Interferão (α e β)
- Imunoglobulina IV
- Timosin α -1
- Timopeptina
- Levamisol
- Ciclosporina A
- Medicina chinesa

Outros

- Ácido α -lipóico
- Estradiol e fitoestrogénio
- Mucroporina-M1

Tratamentos específicos

- **Inibidores das proteases dos coronavírus**
 - Inibidores da protease Chymotrypsin-like (3CLpro) - **Cinanserina** e **Flavonoides**: bloqueio da actividade enzimática da 3CLpro no MERS e no SARS; o SARS-CoV-2 também codifica a protease 3CL (3CLpro).
 - Inibidores da protease Papain-like (PLP) – **Diaryheptanoids**: bloqueiam a acção da PLP, um antagonista do IFN
- **Bloqueio da ligação da proteína Spike (S) do SARS-CoV-2 à ECA2**
 - Cloroquina, Emodina, Promazina, Nicotianamina, anticorpos monoclonais anti-domínio S1 da proteína S
- **Tratamentos Antivíricos**
 - **Ribavirina**: num estudo, mostrou sinergismo com IFN- β na inibição da replicação do SARS. Considerar.
 - **Lopinavir/ritonavir**: associado a melhor *outcome* nos doentes com SARS e, num case-report de MERS, em combinação com ribavirina e IFN- α 2a (considerar tratamento triplo nas fases iniciais da doença).
 - **Remdesivir**: em combinação com IFN- β , foi superior a LPV/RTV-IFN- β no tratamento de MERS. Bom resultado num case-report de COVID-19. Embora não haja estudos suficientes, pode ser uma boa alternativa.
 - **Nelfinavir**: inibe a replicação do SARS.
 - **Arbidol**: licenciado na Rússia e na China; tem actividade anti-SARS in-vitro
 - **Óxido Nítrico**: efeitos benéficos no ARDS; inibe síntese proteica, de RNA vírica e o ciclo replicativo do SARS.



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

Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan.

Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.

- Análise bioinformática do genoma do SARS-CoV-2 de um doente e comparação com o genoma de outros coronavírus relacionados
- Homologia nucleotídica: 82% com o SARS-CoV e 89% com SARS-like-CoVZXC21 do morcego
- As árvores filogenéticas de diversas proteínas mostraram-se próximas das do SARS-CoV e dos vírus correspondentes do morcego e civeta
- No entanto, o subdomínio externo da proteína S do 2019-nCoV demonstrou homologia em apenas 40% dos aminoácidos com outros SARS-related coronavirus e o orf3b codifica uma proteína nova
- Os achados são essenciais para aprofundar o estudo da patogénese do SARS-CoV-2 e para otimizar o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico, tratamento antivírico e vacinas



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

An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies.

Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):275-277. doi: 10.1080/22221751.2020.1723441.

- Poderá levar vários meses ou até anos até ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a infecção 2019-nCoV
- Uma abordagem mais rápida é avaliar os anticorpos neutralizantes de SARS-CoV atualmente disponíveis com atividade de neutralização cruzada e proteção contra a infecção por 2019-nCoV
- Os autores acreditam que a subunidade S-RDB do SARS-CoV-2 seja um alvo-chave para o desenvolvimento de mAbs neutralizadores, embora outros alvos possam também ser identificados.
- Anticorpos e soros específicos dirigidos à subunidade S-RDB do SARS-CoV conseguiram neutralizar de forma cruzada outros coronavírus, pelo que poderão também ter efeito contra o SARS-CoV-2.
- Assim que possível, estes anticorpos serão prontamente desenvolvidos para o tratamento de COVID-19.

