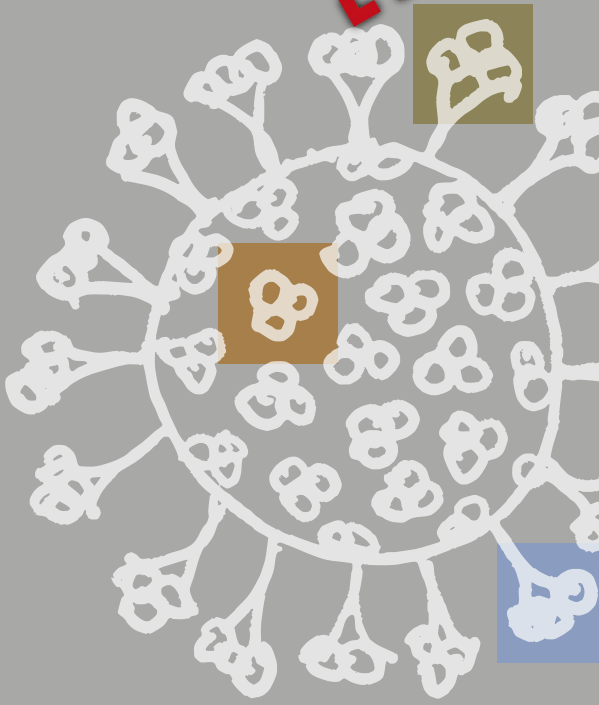
Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

COVID REFERENCE

POR | 2020.2

www.CovidReference.com

OUT-OF DATE!



STEINHAUSER VERLAG

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann
COVID Reference
www.CovidReference.com
Edição 2020~2
Enviado em 12 de abril de 2020

Tradução:
Joana Catarina Ferreira Da Silva
Sara Mateus Mahomed

Os autores, editores, editora e tradução
não receberam apoio de terceiros para realizar este manual.

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

COVID Reference

www.CovidReference.com

Edição 2020~2

Steinhäuser Verlag

Bernd Sebastian Kamps, M.D.

www.Amedeo.com

Christian Hoffmann, M.D.

Infektionsmedizinisches Centrum
Hamburg MVZ PartG (ICH)
ICH Stadtmitte
Glockengiesserwall 1
20095 Hamburg
researchgate.net/profile/Christian_Hoffmann8

Aviso Legal

O tratamento para o COVID é um campo novo e em rápida mudança. Os editores e autores do CovidReference.com fizeram todos os esforços para fornecer informações precisas e completas à data da publicação. No entanto, tendo em conta as rápidas adaptações que ocorrem na ciência médica, a prevenção e a política do COVID, bem como a possibilidade de erro humano, podem conter imprecisões técnicas, erros tipográficos ou outros. Os leitores são aconselhados a verificar as fontes de dados dos ensaios (fda.gov, etc), bem como as informações fornecidas do produto disponibilizadas pelo fabricante de cada fármaco a ser administrado para verificar a dose recomendada, método, duração da administração e as contra-indicações. É da responsabilidade do médico assistente (e dos alunos do último ano) adaptar à experiência e conhecimento do doente, para determinar o melhor tratamento e dosagens dos fármacos. As informações aqui contidas são fornecidas "como são" e sem qualquer tipo de garantia. Os contribuidores deste site, incluindo a Steinhäuser Verlag, não se responsabilizam por quaisquer erros ou omissões ou resultados obtidos com o uso das informações aqui contidas.

Importante: O livro atual foi desenvolvido apenas para fins educacionais e não se dedica a fornecer conselhos médicos e históricos atuais ou serviços profissionais. Não é um substituto para o tratamento profissional. Recomenda-se aos membros do público leigo que utilizam este site, que consultem um médico sobre os cuidados médicos a ter. Se o leitor tem ou suspeita que possa ter um problema de saúde, consulte o seu médico.

Este trabalho está protegido por direitos autorais, como um todo e em parte.

© 2020 by Steinhäuser Verlag

ISBN: 978-3-942687-41-6

CR_PT 2020.2.02 – Enviado em 12 de abril de 2020

Prefácio

Há dezassete anos, durante o surto, decidimos escrever um breve texto médico sobre a crise da SARS que decorria, apresentando dados científicos e fornecendo atualizações em tempo real. Depois de publicar três edições em 6 meses, uma revista científica concluiu que a nossa SARS Reference (www.SARSReference.com) não era "chique", mas apresentava "muita informação". Quando tomámos conhecimento da nova epidemia do coronavírus em meados de janeiro de 2020, imediatamente sentimos que tinha chegado o momento de repetir o nosso exercício do milénio.

Enquanto o SARS-CoV-2 parece estar controlado na China, a epidemia avança rapidamente para oeste. O que há poucas semanas parecia um feito impossível - impor e aplicar medidas restritas de quarentena e isolar dezenas de milhões de pessoas do resto do mundo - agora é realidade em muitos países. As pessoas na Europa e noutras partes do mundo terão de se adaptar e inventar novos estilos de vida naquele que é o evento mais perturbador desde a Segunda Guerra Mundial.

Acreditamos que a situação atual precisa de um novo tipo de livro didático. A humanidade está a enfrentar uma doença desconhecida e ameaçadora que geralmente é grave e fatal. Os sistemas de saúde ficarão sobrecarregados. Não existe tratamento comprovado e as vacinas não estarão disponíveis em breve. Tal situação não existe desde a pandemia da gripe em 1918.

Acreditamos que uma mente clara é crucial em tempos de excesso de informação, com dezenas de artigos científicos publicados todos os dias, notícias sobre centenas de estudos planeados ou em curso e os *media* ao misturar dados concretos com rumores e notícias falsas. O tedioso trabalho de triagem da literatura científica e dos dados científicos deve ser realizado - regular e constantemente, como um relógio suíço. Nos próximos

meses, a *COVID Reference* apresentará atualizações semanais e narrará os dados científicos o mais coerente possível.

Lembre-se da revista Science. Não é chique.

Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann

11 de abril de 2020

Autores colaboradores

Thomas Kamradt, M.D.

Professor of Immunology
President, German Society of Immunology
Institute of Immunology
University Hospital Jena
Leutragraben 3
07743 Jena
thomas.kamradt@med.uni-jena.de
linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5/

Task-force de Tradução

Todos os colaboradores são voluntários

Alberto Desogus (Italian)
Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari

Anisha Gualani Gualani (Spanish)
Medical student, Universidad de Sevilla-US

Bruno Giroux (French)
M. D.

Georges Mion (French)
Professor, M. D.
Service d'anesthésie réanimation
Hôpital Cochin Paris

Joana Catarina Ferreira Da Silva (Portuguese)
Medical student, University of Lisbon

Nicola Desogus (Italian)
Neurosurgeon, Brotzu Hospital, Cagliari

Patricia Bourcillier (French)
www.Bourcillier.com

Sara Mateus Mahomed (Portuguese)
Medical student, University of Lisbon

N. N. (Chinese)

Edição

Attilio Baghino
Cover editor

Conteúdo

1. Cronologia 13

2. Epidemiologia 31
   Transmissão 31
   A pandemia 35
   Outcome 42
   Perspetiva Mundial 46
   Referências 48

3. Virologia 55

4. Imunologia do patogénio SARS-CoV-2 63
   Anticorpos protetores 63
   Resposta imunológica celular 64
   Doença induzida por vacina devido ao *enhancement* de anticorpos 65

5. Diagnóstico 67
   Referências 67

6. Apresentação clínica 73
Sintomas e sinais 73
Casos assintomáticos 80
Classificação clínica 81
Conclusão 82
Perspetiva 88
Referências 88

7. Tratamento 95
1. Inibidores da síntese viral de RNA 97
2. Inibidores de entrada antiviral 102
3. Imunomoduladores e outras terapias imunológicas 107
Perspetiva 111
Referências 113

8. COVID-19 grave 123

9. Comorbilidades 127

10. Pediatria, Gravidez 131

1. Cronologia

Quinta-feira, 12 de dezembro

Em Wuhan, as autoridades de saúde começam a investigar pacientes com pneumonia viral. Eventualmente, descobrem que a maioria dos pacientes tinham, em comum, visitado o Mercado de Retalho de Marisco de Huanan. O mercado é conhecido por ser um centro de venda de aves, morcegos, cobras e outros animais selvagens.

Segunda-feira, 30 de dezembro de 2019

No final de dezembro, Li Wenliang (en.wikipedia.org/wiki/Li_Wenliang), oftalmologista de 34 anos de Wuhan, publica uma mensagem no grupo de WeChat a alertar os colegas médicos sobre uma nova doença de coronavírus no seu hospital. Ele escreve que sete doentes têm sintomas semelhantes à SARS e que estão em quarentena. Li pede aos seus amigos para que informem as suas famílias e aconselha aos seus colegas o uso de equipamentos de proteção.

Terça-feira, 31 de dezembro de 2019

A polícia de Wuhan anuncia que estão a investigar oito pessoas por difamação sobre um novo surto de doenças infeciosas (ver 30 de dezembro).

A Comissão Municipal de Saúde de Wuhan relata casos de 27 doentes com pneumonia viral e história prévia de exposição ao Mercado de Retalho de Marisco de Huanan. Sete doentes estão em estado crítico. As manifestações clínicas dos casos foram, principalmente, febre, alguns doentes tinham dificuldade respiratória e as radiografias de tórax mostravam lesões

infiltrativas pulmonares bilaterais. O relatório diz que a "doença é evitável e controlável". A OMS é informada.

Quinta-feira, 1 de janeiro

O Mercado de Retalho de Marisco de Huanan é encerrado.

Sexta-feira, 3 de janeiro

Em Wuhan, Li Wenliang é convocado a um departamento de segurança pública local por "espalhar falsos boatos". Ele é forçado a assinar um documento em que admite ter feito "comentários falsos" e "perturbado a ordem social". Li assina uma declaração a concordar em omitir a patologia.

Na rede social Weibo, a polícia de Wuhan afirma que tomou medidas legais contra as pessoas que "publicaram e partilharam rumores online", "que causam um impacto negativo na sociedade". No dia seguinte, as informações são apoderadas pela CCTV, a televisão estatal. A CCTV não especifica que os oito suspeitos acusadas de "espalhar falsos boatos" são médicos.

Domingo, 5 de janeiro

A OMS alerta que 44 doentes com pneumonia de etiologia desconhecida foram notificados pelas autoridades nacionais na China. Dos 44 casos relatados, 11 estão em estado grave, ao passo que os restantes 33 doentes encontram-se clinicamente estáveis. https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/

Terça-feira, 7 de janeiro

As autoridades chinesas anunciam que identificaram um novo coronavírus (CoV) nos doentes em Wuhan (pré-publicado 17 dias mais tarde: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017). Os coronavírus são um grupo de vírus que causam doenças em

mamíferos e aves. No ser humano, os coronavírus mais comuns (HCoV-229E, -NL63, -OC43 e -HKU1) circulam continuamente na população; causam constipações, por vezes associadas a febre e dor de garganta, nomeadamente no inverno e no início da primavera. Estes vírus são transmitidos pelo contacto de partículas produzidas por pessoas infetadas aquando da tosse ou espirro, ou ao tocar na face com as mãos após ter manipulado superfícies onde haja essas partículas.

Domingo, 12 de janeiro

A sequência genética do novo coronavírus é disponibilizada à OMS. Laboratórios de diferentes países começam a produzir testes de diagnóstico específicos por PCR. (O governo chinês relata que não há evidências claras de que o vírus é facilmente transmissível.)

Dois dias após o início da tosse, Li Wenliang (ver 30 de dezembro) é hospitalizado. À posteriori, ele é diagnosticado com COVID.

Segunda-feira, 13 de janeiro

A Tailândia notifica o primeiro caso fora da China, uma mulher que tinha viajado de Wuhan. Japão, Nepal, França, Austrália, Malásia, Singapura, Coreia do Sul, Vietname, Taiwan, e Tailândia relatam casos nos 10 dias seguintes.

Sábado, 18 de janeiro

A revista médica bibliográfica Amedeo (www.amedeo.com) atrai atenção de mais de 50.000 subscritores de um artigo da instituição Imperial College London, *Estimating the potential total number of novel Coronavirus cases in Wuhan City, China*, por Imai et al. Os autores do artigo estimam "um total de 1.723 casos de 2019-nCoV (IC 95%: 427 - 4.471) com início dos sintomas até 12 de

janeiro de 2020, na cidade de Wuhan". No entanto, oficialmente, apenas 41 casos tinham sido notificados até 16 de janeiro.

Segunda-feira, 20 de janeiro

A China regista três mortes e mais de 200 pessoas afetadas. Os casos são agora diagnosticados fora da província de Hubei (Beijing, Xangai e Shenzhen). Os países asiáticos introduzem exames obrigatórios nos aeroportos de todas as chegadas vindas de áreas de alto risco da China.

Quinta-feira, 23 de janeiro

Numa atitude ousada e sem precedentes, o governo chinês obriga dezenas de milhões de pessoas a cumprir quarentena. Nunca nada comparável foi feito na história da humanidade. E ainda ninguém sabe o quão eficiente será.

Todos os eventos do Ano Novo Lunar (com início a 25 de janeiro) são cancelados.

A OMS declara que o surto ainda não constitui uma emergência pública de interesse internacional, uma vez que "não há evidência" do vírus se espalhar fora da China.

Sexta-feira, 24 de janeiro

Pelo menos, 830 casos foram diagnosticados em nove países: China, Japão, Tailândia, Coreia do Sul, Singapura, Vietname, Taiwan, Nepal e Estados Unidos.

Zhu et al. publicam o seu relatório face ao isolamento de um novo coronavírus diferente do MERS-CoV e do SARS-CoV (texto integral: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017). Eles descrevem testes sensíveis para detetar RNA viral em amostras clínicas.

Wang et al. publicam a caracterização clínica de 41 doentes (texto completo: doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).

Chan et al. descrevem um *cluster* familiar de pneumonia associado ao novo coronavírus de 2019, indicando transmissão de pessoa para pessoa (texto completo: doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).

Sábado, 25 de janeiro

O governo chinês impõe restrições de viagem em mais cidades em Hubei. O número total de pessoas afetadas pelas medidas de contenção de quarentena é de 56 milhões.

Hong Kong declara emergência. As celebrações do Ano Novo são canceladas e as ligações para a China continental são restritas.

Quinta-feira, 30 de janeiro

A OMS declara o coronavírus uma emergência internacional. Enquanto isso, a China regista 7.711 casos e 170 mortes. O vírus agora espalhou-se para todas as províncias chinesas.

Sexta-feira, 31 de janeiro

Li Wenliang publica nas redes sociais a sua experiência no posto de polícia de Wuhan (veja 3 de janeiro) e a carta de advertência que lhe foi dada. A sua publicação torna-se viral.

Índia, Filipinas, Rússia, Espanha, Suécia, Reino Unido, Austrália, Canadá, Japão, EUA e Emirados Árabes Unidos confirmam os seus primeiros casos.

Domingo, 2 de fevereiro

A primeira morte fora da China, de um chinês de Wuhan, é relatada nas Filipinas. Dois dias depois, uma morte é reportada em Hong Kong.

.

Quinta-feira, 6 de fevereiro

Li Wenliang, que foi punido por tentar alertar sobre o coronavírus, morre. A sua morte provoca uma onda de raiva, pesar e exigências pela liberdade de expressão: https://www.theguardian.com/global-development/2020/feb/07/coronavirus-chinese-rage-death-whistleblower-doctor-li-wenliang.

Sexta-feira, 7 de fevereiro

Hong Kong introduz penas de prisão para quem infringir o regulamento de quarentena.

Segunda-feira, 10 de fevereiro

A Amedeo lança um serviço semanal de literatura bibliográfica sobre Coronavírus que mais tarde seria chamado ***Amedeo Covid-19***

Terça-feira, 11 de fevereiro

Em menos de três semanas após a introdução de medidas de contenção em massa na China, o número de casos relatados começa a diminuir gradualmente.

A OMS anuncia que a nova doença infeciosa seria chamada COVID-19 (doença de Coronavírus 2019).

Quarta-feira, 12 de fevereiro

A bordo do navio *Diamond Princess* atracado em Yokohama, Japão, cerca de 175 pessoas estão infetadas com o vírus. Nos dias e semanas seguintes, quase 700 pessoas são infetadas a bordo.

Quarta-feira, 19 de fevereiro

O Irão relata duas mortes pelo coronavírus.

No estádio de San Siro, em Milão, a equipa de futebol Atalanta de Bérgamo vence a Liga dos Campeões contra o Valência por 4 a 1, diante de 44.000 adeptos de Itália e de Espanha. O transporte de massa de Bérgamo para Milão e o seu regresso, horas de gritos e as seguintes celebrações em inúmeros bares foram considerados por alguns observadores como uma "bomba biológica" de coronavírus.

Quinta-feira, 20 de fevereiro

Um doente de 30 anos internado na unidade de cuidados intensivos (UCI) do Hospital Codogno (Lodi, Lombardia, Itália) testou positivo para SARS-CoV-2. Nas próximas 24 horas, o número de casos relatados aumentaria para 36, sem ligações com o doente ou casos positivos identificados anteriormente. É o começo da epidemia italiana. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188

Domingo, 23 de fevereiro

O Carnaval de Veneza é encerrado e os eventos desportivos são suspensos nas regiões italianas mais afetadas.

Segunda-feira, 24 de fevereiro

Bahrain, Iraque, Kuwait, Afeganistão e Omã relatam os seus primeiros casos.

Terça-feira, 25 de fevereiro

Um relatório de uma missão conjunta de 25 especialistas internacionais e chineses é apresentado ao público. Os mesmos viajaram para diferentes províncias chinesas. As descobertas mais importantes são que a epidemia chinesa atingiu o pico e o *plateau* entre os dias 23 de janeiro e 2 de fevereiro, e diminuiu constantemente a partir de então.

.

https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

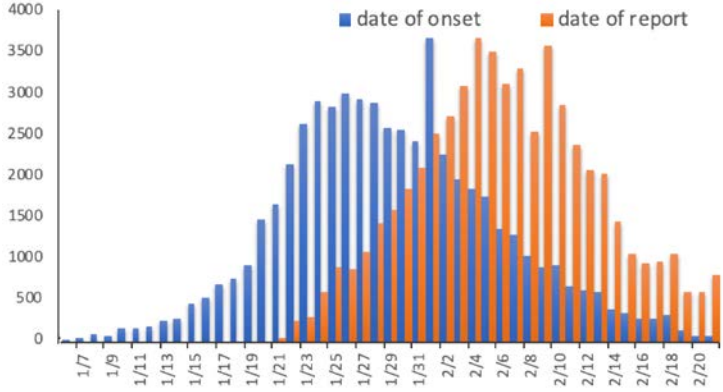


Figura 1. Casos de Covid-19 na China, janeiro / fevereiro de 2020. Curvas epidemiológicas por início dos sintomas e data do relatório em 20 de fevereiro de 2020 para casos de COVID-19 confirmados em laboratório para toda a China. Modificado a partir do Relatório da Missão Conjunta OMS-China sobre Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19). 16-24 de fevereiro de 2020. https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

Esta foi a primeira prova de que as medidas restritivas de quarentena implementadas pelo governo chinês eram a decisão certa a fazer. Infelizmente, os países europeus que não sofreram a epidemia de SARS em 2003 perderiam tempo antes de seguir o exemplo chinês.

Nas 24 horas seguintes, Noruega, Dinamarca, Holanda, Irlanda do Norte, Estónia, Roménia, Grécia, Georgia, Paquistão, Macedónia do Norte e Brasil relatam os primeiros casos.

Quarta-feira, 26 de fevereiro

Um presidente, ao temer pela sua oportunidade de ser reeleito, minimiza a ameaça da pandemia de coronavírus, dizendo: "Notícias falsas de baixa classificação. . . estão a fazer tudo o que é possível para que o Coronavírus pareça péssimo, incluindo aterrorizar o mercado, se possível." https://www.bmj.com/content/368/bmj.m941

Dois dias depois, o mesmo indivíduo invoca magia: "Isto vai desaparecer. Um dia, será como um milagre, desaparecerá. "

Sexta-feira, 28 de fevereiro

Uma rápida análise aos casos europeus diagnosticados fora de Itália de 24 a 27 de fevereiro revela que 31 de 54 pessoas afetadas (57%) tinham viajado recentemente para o norte de Itália. Os epidemiologistas percebem imediatamente que uma situação incomum está a ocorrer e informam o governo italiano.

Sábado, 7 de março

Dados oficiais mostram que as exportações da China caíram 17,2% nos dois primeiros meses do ano.

Domingo, 8 de março

Itália impõe uma quarentena rigorosa a 16 milhões de pessoas no estado da Lombardia e a 14 outras áreas no Norte.

Segunda-feira, 9 de março

Itália estende medidas restritas de quarentena a 60 milhões de pessoas de todo o país. Declara o território italiano uma "zona de segurança" com medidas restritas de quarentena. Todas as pessoas são instruídas a ficar em casa, a menos que precisem sair

.

por “razões válidas para o trabalho ou a família”. As escolas são fechadas.

O Irão liberta 70.000 prisioneiros por causa do surto de coronavírus no país.

Terça-feira, 10 de março

Xi Jinping percorre a cidade de Wuhan e declara uma vitória provisória na batalha contra a COVID-19. Os últimos dois dos 16 hospitais temporários da cidade estão fechados.

Quarta-feira, 11 de março

A OMS declara o surto de coronavírus uma pandemia.

Em Madrid e nos arredores, todas as escolas, de jardins de infância a universidades, ficam fechados por duas semanas.

Quinta-feira, 12 de março

Itália fecha todas as lojas, exceto supermercados e farmácias.

Em Espanha, 70.000 pessoas em Igualada (região de Barcelona) e três outros municípios estão em quarentena por, pelo menos, 14 dias. É a primeira vez que Espanha adota medidas de isolamento para municípios inteiros.

Emmanuel Macron, presidente francês, anuncia o fecho de creches, escolas e universidades a partir de segunda-feira, 16 de março. Ele declara: “Um princípio que nos guia a definir as nossas ações, que nos guia desde o início a antecipar esta crise e depois geri-la por várias semanas, e que deve continuar a fazê-lo: é a confiança na ciência. É ouvir quem sabe.” Alguns dos seus colegas deveriam ter ouvido também.

Sexta-feira, 13 de março

O primeiro ministro de um país ex-UE introduz a noção de "imunidade de rebanho" como uma solução para futuros episódios repetidos de epidemias de coronavírus. O tratamento de choque: aceitar que 60% da população contrai o vírus, desenvolvendo uma imunidade coletiva e evitando futuras epidemias de coronavírus. Os números são terríveis. Com pouco mais de 66 milhões de habitantes, cerca de 40 milhões de pessoas seriam infetadas, 4 a 6 milhões ficariam gravemente doentes e 2 milhões exigiriam cuidados intensivos. Cerca de 400.000 britânicos morreriam. O primeiro-ministro projeta que "muito mais famílias vão perder entes queridos antes do tempo".

Sábado, 14 de março

O governo espanhol encerra todo o país, pedindo a todas as pessoas que fiquem em casa. As exceções incluem aquisição de alimentos ou fármacos, ir ao hospital, trabalho ou outras emergências.

O governo francês anuncia o encerramento de todos os locais públicos "não essenciais" (bares, restaurantes, cafés, cinemas, discotecas) após a meia-noite. Apenas lojas de alimentação, farmácias, bancos, tabacarias e postos de gasolina podem permanecer abertos.

Domingo, 15 de março

França invoca 47 milhões de eleitores para a votação. Os líderes do governo e da oposição parecem ser a favor da manutenção das eleições municipais. Será este um exemplo inaceitável de intervenção da política partidária na gestão de uma epidemia mortal? Futuros historiadores terão de investigar.

.

Segunda-feira, 16 de março

Ferguson et al. publicam um novo estudo de modelo relativo aos prováveis resultados do Reino Unido e dos EUA durante a pandemia da COVID-19. Na (improvável) ausência de quaisquer medidas de controlo ou mudanças espontâneas no comportamento individual, os autores esperam que ocorra um pico de mortalidade (mortes diárias) após, aproximadamente, 3 meses. Isso resultaria em 81% da população dos EUA, cerca de 264 milhões de pessoas, contraindo a doença. Desses, 2.2 milhões morreriam, incluindo 4% a 8% dos americanos com mais de 70 anos. Mais importante, na segunda semana de abril, a procura por acesso aos cuidados intensivos seria 30 vezes superior à oferta.

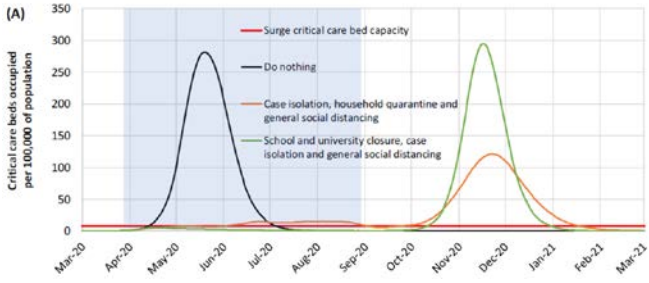


Figure 2. Impacto de intervenções não farmacológicas (NPIS) na redução da mortalidade e procura de cuidados de saúde devido à COVID-19. (de Ferguson et al.)

O modelo analisa duas abordagens: mitigação e supressão. No cenário de mitigação, o SARS-CoV-2 continua a espalhar-se a uma taxa lenta, a fim de evitar a quebra dos sistemas hospitalares. No cenário de supressão, medidas extremas de distanciamento social e quarentena doméstica impediriam a propagação do vírus. O estudo também oferece uma perspetiva

quando as medidas rígidas de "Fique em casa" são levantadas. A perspetiva é sombria: epidemia.

A França impõe medidas de quarentena.

Terça-feira, 17 de março

Sete milhões de pessoas em toda a área da baía de São Francisco são instruídas a "abrigar-se" e são proibidas de deixar as suas casas, exceto para "atividades essenciais" (compra de alimentos, fármacos e outras necessidades). A maioria das empresas são fechadas. As exceções: supermercados, farmácias, restaurantes (apenas *takeaway*), hospitais, postos de gasolina, bancos.

Quarta-feira, 18 de março

Um estudo de **Wang J**, et al. sugere que altas temperaturas e alta humidade relativa podem reduzir a transmissão da COVID-19. Será que o verão e a estação das chuvas no hemisfério norte alterarão o curso da epidemia de coronavírus?

Quinta-feira, 19 de março

Pela primeira vez, desde o início do surto de coronavírus, não foram registados novos casos em Wuhan e na província de Hubei.

O governador californiano Gavin Newsom ordena que toda a população da Califórnia (40 milhões de pessoas) "fique em casa". Os residentes só podem deixar as suas casas para atender às necessidades básicas, como comprar comida, ir à farmácia ou ao médico, visitar familiares, exercitar-se.

Sexta-feira, 20 de março

Itália regista 6.000 novos casos e 627 mortes em 24 horas.

Em Espanha, o confinamento devido ao coronavírus reduz o crime em 50%.

.

A China não relata novos casos locais de coronavírus por três dias consecutivos. As restrições são atenuadas, a vida normal retoma. O mundo inteiro olha agora para a China. O vírus espalhar-se-á novamente?

O estado de Nova Iorque, agora centro da epidemia dos EUA (população: 20 milhões), declara quarentena geral. No domingo à noite (22 de março), as pessoas devem sair de casa apenas para comida, medicamentos e fazer exercícios ao ar livre. Os negócios essenciais (mercearias, restaurantes com comida takeaway, farmácias e lavandarias) permanecerão abertos. Lojas de bebidas? Negócio essencial!

Segunda-feira, 23 de março

Finalmente, tarde demais para muitos observadores, o Reino Unido implementa medidas de contenção. Estas são menos rigorosos do que as de Itália, Espanha e França.

A chanceler alemã Ângela Merkel autocolocou-se em quarentena depois de entrar em contacto com uma pessoa que testou positivo para o coronavírus.

Terça-feira, 24 de março

De todos os casos relatados em Espanha, 12% estão entre os profissionais de saúde.

Os Jogos Olímpicos de Tóquio são adiados até 2021.

A Índia ordena um confinamento nacional. Globalmente, três mil milhões de pessoas estão agora confinadas.

Quarta-feira, 25 de março

Após semanas de medidas rigorosas de contenção, as autoridades chinesas levantam as restrições de viagem na província de Hubei. Para viajar, os residentes precisarão do “Código Verde”

fornecido por um sistema de monitorização que usa o aplicativo AliPay.

Uma jovem de 16 anos morre no sul de Paris de COVID-19. Ela não tinha doenças anteriores.

Quinta-feira, 26 de março

Os EUA agora são o país mais casos de coronavírus conhecidos no mundo.

O SARS-CoV-2 está a espalhar-se a bordo do porta-aviões *USS Theodore Roosevelt*.

Por medo de reativar a epidemia, a China proíbe a maioria dos estrangeiros de entrar no país.

Sexta-feira, 27 de março

O Primeiro Ministro e o Ministério da Saúde de um país ex-UE testam positivo para coronavírus.

A Lancet publica *COVID-19 and the NHS—"a national scandal"*

Um artigo de McMichael et al. descreve uma taxa de mortalidade de 33% de casos para residentes infetados com SARS-CoV-2 de uma instituição de cuidados continuados em King County, Washington, EUA.

Domingo, 29 de março

O *Guardian* publica um artigo que pergunta se os negadores do coronavírus dos EUA têm sangue nas suas mãos. A epidemia de SARS-CoV-2 é a pior falha de inteligência da história dos EUA.

Segunda-feira, 30 de março

A equipa de resposta à COVID-19 Flaxman S et al. do *Imperial College* publicou novos dados relativos ao verdadeiro número de pessoas infetadas nos **11 países europeus**. O seu modelo sugere

que até 28 de março, em Espanha e Itália, cerca de 5.9 milhões e 7 milhões de pessoas poderiam estar potencialmente infetadas, respetivamente (ver tabela online). Alemanha, Áustria, Dinamarca e Noruega têm o menor número de casos de infeção (de acordo com a proporção da população infetada). Estes dados sugerem que a mortalidade pela infeção COVID-19 em Itália possa estar na faixa dos 0.4% (0.16% - 1.2%). Encontre mais detalhes em Epidemiologia – A Pandemia – Europa (página 36).

Moscovo, Lagos (21 milhões de habitantes) estão em confinamento.

A crise da COVID-19 provoca alguns líderes políticos do Este Europeu a considerar a legislação de lhes dar poderes extraordinários. Num caso, a lei foi estendida a estado de emergência indefinido.

Quarta-feira, 1 de abril

O chefe das Nações Unidas alerta que a pandemia do coronavírus representa a "pior crise" mundial desde a II Guerra Mundial.

Quinta-feira, 2 de abril

Mundialmente, são reportados mais de 1 milhão de casos. O verdadeiro número é provavelmente muito maior (ver o artigo do Flaxman em 30 de março).

Todos os jornais europeus relatam artigos relativos à razão de a Alemanha ter tido tão poucos casos de COVID-19.

Sexta-feira, 3 de abril

Alguns economistas avisam que o desemprego possa ultrapassar os níveis atingidos durante a Grande Depressão de 1930. As boas notícias: Quase todos os governos salvam milhares ou centenas de milhares de vidas em vez de evitar uma recessão económica massiva. Será que a humanidade se tornou mais humana?

Le Monde, o jornal francês mais influente, aponta pontos mais mundanos dos efeitos adversos da epidemia. Os cabeleireiros estão proibidos de trabalhar, cores e cortes estão a degradar. O jornal prevê que "depois de 2 meses, 90% dos loiros irão desaparecer da face da Terra".

Sábado, 4 de abril

Na Europa, existem sinais de esperança. Em Itália, o número de pessoas tratadas nas Unidades de Cuidados Intensivos diminui pela primeira vez desde o início da epidemia.

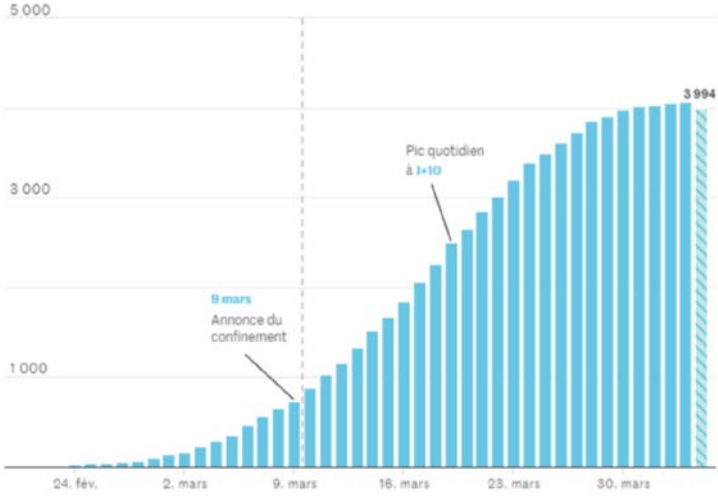


Figura 3. Doentes tratados nas Unidades de Cuidados Intensivos em Itália. Pela primeira vez desde o início da epidemia, o número decresceu a 4 de abril. Fonte: Le Monde

Em França, 6.800 doentes estão a ser tratados nas Unidades de Cuidados Intensivos. Mais de 500 destes doentes foram evacuados para os hospitais de centros de epidemia como Alsace

.

e a Grande área de Paris para regiões com casos de febre por COVID-19. Foram utilizados comboios de alta velocidade TGV e aeronaves especialmente adaptados.

Lombardia decide que no domingo, dia 5 de abril, as pessoas devem usar máscaras ou cachecóis. Os supermercados devem ceder luvas e gel hidro-alcoólico aos clientes. Na Catalunha também a 3 de abril.

Um político italiano, pouco consciente dos princípios científicos em par de igualdade com os colegas dos EUA e do Brasil, pediu às igrejas para abrirem na Páscoa (12 de abril), ao declarar que "a ciência sozinha não é suficiente: o bom Deus também é necessário". *Heureux les simples d'esprit*, como os franceses diriam.

Em Itália, 80 médicos morreram de COVID. 3.944 trabalhadores hospitalares infetados a partir de sábado, 4 de abril.

Domingo, 5 de abril

A Suécia é um dos últimos países na Europa a manter uma abordagem ligeira no combate à epidemia. Como consequência, a taxa de mortalidade é mais alta que a da Noruega e Dinamarca. Agora, espera-se que o país se endireite e limite os encontros públicos, encerre os transportes e fecho lojas e restaurantes.

Um cirurgião geral dos EUA alerta que o país vai enfrentar um "momento de Pearl Harbor" na próxima semana.

Os EUA são o novo epicentro da epidemia por COVID-19. No momento da escrita deste texto (5 de abril), mais de 300 000 casos e cerca de 10 000 mortes foram reportados. Cerca de metade dos casos reportados foram de Nova Iorque e Nova Jérsia.

2. Epidemiologia

Bernd Sebastian Kamps

Em dezembro de 2019, vários doentes de Wuhan e República Popular da China desenvolveram pneumonia e insuficiência respiratória remanescente da epidemia de SARS em 2003 (WMHC 2019, www.SARSReference.com). No início de janeiro de 2020, um novo vírus foi cultivado a partir de amostras de lavado broncoalveolar, revelando ser um betacoronavírus (Zhu N 2020). Entre essa altura e o momento da redação deste artigo (29 de março), o vírus espalhou-se para todos os cantos do mundo. Mais de 700.000 casos foram diagnosticados, 30.000 pessoas morreram. Quando ler este capítulo, os números terão aumentado novamente.

Transmissão

Propagação de pessoa para pessoa

A transmissão do coronavírus é feita através do ar, por via oral-fecal ou por fomitos. (Um fomito é qualquer objeto inanimado que, quando contaminado ou exposto a agentes infeciosos como um vírus, pode transferir uma doença para outra pessoa, por exemplo, botões do elevador, torneiras da casa de banho, etc. [Cai J 2020]). Supõe-se que o SARS-CoV-2 espalha-se principalmente através do contato pessoa para pessoa através de gotículas respiratórias geradas pela tosse e espirros. Não está claro se e até que ponto outras formas de transmissão são epidemiologicamente relevantes. O vírus pode ser isolado a partir de amostras do lavatório e da sanita, sugerindo que o derrame viral nas fezes pode ser uma via potencial de transmissão (Young 2020, Tang A 2020). A questão dos fomitos é

ainda mais um tema de ansiedade do público: o SARS-CoV-2 pode ser transmitido por uma baguete francesa ou por artigos comprados num supermercado? Um estudo (van Doremalen 2020) mostrou que o vírus pode ser detetável em aerossóis até três horas, até quatro horas no cobre, até 24 horas em cartão e até dois a três dias em plástico e aço inoxidável. Daí o conselho imperativo para a lavagem regular e completa das mãos.

A transmissão humano para humano do SARS-CoV-2 foi comprovada em poucas semanas (Chan JF 2020, Rothe 2020). Mesmo os indivíduos assintomáticos podem transmitir o vírus e acredita-se que uma proporção substancial da transmissão secundária ocorra antes do início da doença (Nishiura 2020).

O vírus SARS-CoV-2 é altamente contagioso, com um número básico de reprodução R à volta de 2,5 (Chan JF 2020, Tang B 2020, Zhao S 2020) (R indica o número médio de infeções que um caso pode gerar ao longo do curso da infeção numa população *naïve* e não infetada.)

A incubação média é de cerca de 5 dias (Li Q 2020, Lauer 2020). O intervalo serial do COVID-19 - definido como a duração do tempo entre um paciente-caso primário com início de sintomas e um paciente-caso secundário com início de sintomas - foi estimado entre 5 e 7,5 dias (Cereda 2020).

Propagação nosocomial

A disseminação hospitalar do vírus está bem documentada e parece alimentar a epidemia em alguns lugares. Nas primeiras 6 semanas da epidemia na China, 1.716 casos entre profissionais de saúde foram confirmados por testes de ácidos nucleicos e, pelo menos, 5 morreram (0,3%) (Wu Z 2020). Embora medidas apropriadas de controlo de infeção hospitalar possam impedir a transmissão nosocomial do SARS-CoV-2 (Chen VCC 2020), trabalhar num departamento de alto risco, mais as horas de

serviço e higiene das mãos abaixo do ideal após o contacto com os doentes foram todos associados a um risco aumentado de infeção (Ran L 2020). No início da epidemia em março de 2020, cerca de metade dos 200 casos na Sardenha estavam entre profissionais hospitalares e outros profissionais de saúde. No final de março, o pessoal médico representava 12% e 8% das infeções espanholas e italianas relatadas, respetivamente. A maioria dos países europeus parece estar mal preparada para a epidemia. Até 28 de março, 51 médicos morreram em Itália (aproximadamente metade deles eram médicos de família) e cinco em França.

Instituições de cuidados continuados

Instituições de cuidados continuados são ambientes de alto risco para doenças respiratórias infeciosas. Numa instalação de enfermagem especializada em King County, Washington, EUA, 167 casos de COVID-19 foram diagnosticados em menos de três semanas após a identificação do primeiro caso: 101 residentes, 50 profissionais de saúde e 16 visitantes (McMichael 2020) (Tabela 1)

Entre os residentes (idade mediana: 83 anos), a fatalidade foi de 33,7%. As condições crónicas subjacentes incluíram hipertensão, doença cardíaca, doença renal, diabetes *mellitus*, obesidade e doença pulmonar. O estudo demonstra que, uma vez introduzido numa instituição de cuidados continuados, o SARS-CoV-2 tem o potencial de se espalhar rápida e amplamente.

.

Tabela 1. Epidemia de COVID numa instituição de cuidados continuados

	Residentes (N = 101)	Profissionais de saúde (N = 50)	Visitantes (N = 16)
Idade média (intervalo)	83 (51-100)	43.5 (21-79)	62.5 (52-88)
Mulheres (%)	68.3	76	31.2
Hospitalizações (%)	54.5	6.0	50.0
Mortes (%)	33.7	0	6.2
Condições crónicas subjacentes (%)			
Hipertensão	67.3	8.0	12.5
Doença cardíaca	60.4	8.0	18.8
Doença renal	40.6	0	12.5
Diabetes mellitus	31.7	10.0	6.2
Obesidade	30.7	6.0	18.8
Doença pulmonar	31.7	4.0	12.5

Navios de Cruzeiro

Os navios de cruzeiro transportam um grande número de pessoas em espaços confinados. A 3 de fevereiro de 2020, 10 casos de COVID-19 foram relatados no navio de cruzeiro *Diamond Princess*. Em 24 horas, os passageiros doentes foram isolados e removidos do navio e os restantes passageiros ficaram em quarentena. Com o tempo, mais de 700 dos 3.700 passageiros e tripulantes testaram positivo (~20%). Um estudo sugeriu que, sem nenhuma intervenção, 2.920 indivíduos dos 3.700 (79%) teriam sido infetados (Rocklov 2020). Esse estudo também mostrou que uma evacuação antecipada de todos os passageiros a 3 de fevereiro estaria associada a apenas 76 infetados. Hoje, todos os navios de cruzeiro estão parados nos portos à volta do mundo e enfrentam um futuro incerto. A navegação de vilas carregadas de pessoas de um lugar para outro pode não ser um modelo de negócio viável nos próximos anos.

Prevenção

Será que as máscaras funcionam? Sim, mas depende. Um estudo importante de Hong Kong (realizado a 2013-16) quantificou o vírus nas gotículas respiratórias e aerossóis da respiração exalada (Leung 2020). No total, 111 participantes (infetados com coronavírus sazonal, influenza ou *rhinovírus*) foram aleatorizados para usar (ou não) uma máscara facial cirúrgica simples. Os resultados sugeriram que as máscaras poderiam ser usadas por pessoas doentes para reduzir a transmissão subsequente. Mas repare nos pequenos números: nas gotículas respiratórias, o coronavírus sazonal foi encontrado nas gotículas 0/11 (aerossóis: 0/11) dos participantes que usavam máscaras, em comparação com 3/10 (aerossóis: 4/10) sem máscaras. O vírus da gripe foi detetado em 1/27 (aerossóis 6/27!) com máscaras faciais, em comparação com 23/6 (23/8) sem. Para o rhinovírus, não houve diferenças significativas. De notar que os autores também identificaram vírus em alguns participantes que não tossiram durante a colheita expiratória de 30 minutos, sugerindo rotas de transmissão de gotículas e aerossóis de indivíduos sem sinais ou sintomas evidentes.

Quanto ao facto de as pessoas usarem máscaras faciais ou não, ainda existem inconsistências nas diretrizes oficiais e opiniões de especialistas, confundindo o público e os profissionais de saúde (Chan 2020). No entanto, espera-se que, após facilitar medidas rigorosas de confinamento, o uso de máscaras seja obrigatório em muitos países.

A pandemia

A epidemia de COVID-19 começou em Wuhan, na província de Hubei, na China, e espalhou-se em 30 dias de Hubei para o resto da China continental, aos países vizinhos (em particular, Coreia do Sul, Hong Kong e Singapura) e para oeste ao Irão, à Europa e

.

ao continente americano. Os primeiros grandes surtos ocorreram em regiões com invernos frios (Wuhan, Irão, norte da Itália).

China

A expansão nacional para todas as províncias em janeiro de 2020 foi favorecida pelos viajantes que partiram de Wuhan antes do Festival da Primavera da China (Zhong P 2020). Num estudo sobre casos relatados até 11 de fevereiro, entre 44.672 casos confirmados, a maioria tinha entre 30 e 79 anos (86,6%), sido diagnosticada em Hubei (74,7%) e considerada leve (80,9%) (Wu 2020). Um total de 1.023 mortes ocorreu entre os casos confirmados, com uma taxa geral de fatalidade de 2,3%.

Europa

É amplamente aceite que os casos relatados de COVID-19 representam apenas uma fração dos realmente infetados. Um modelo baseado nas mortes observadas em 11 países europeus sugere que o número de infeções verdadeiras é mais em ordens de magnitude maiores que os casos relatados (Flaxman 2020). De acordo com o modelo, a 28 de março, em Itália e Espanha, 5,9 milhões e 7 milhões de pessoas poderiam estar infetadas com SARS-CoV-2, respetivamente (Tabela 2). Alemanha, Áustria, Dinamarca e Noruega teriam as menores taxas de contágio (proporção da população infetada).

Os dados fornecidos por Flaxman et al. imediatamente convidam alguém para fazer alguma epidemiologia na cozinha. Se a 28 de março, o número de pessoas infetadas em Itália era de cerca de 6 milhões (com um intervalo credível de 2 a 15 milhões) e se assumirmos que 18 dias depois o número total de mortes em Itália será de cerca de 25.000, a mortalidade da infeção por COVID-19 em Itália pode estar na faixa de 0,4% (0,16% -1,2%). A verdadeira mortalidade pode ser um pouco maior, porque é

improvável que os números atuais de mortes incluam todas as mortes por COVID-19. Estudos soroepidemiológicos adicionais confirmarão ou desacreditarão esta suposição e explorarão a verdadeira incidência da infeção por SARS-CoV-2.

Tabela 2. Estimativa do total da população infetada a 28 de março de 2020

País	% da população infetada*	População infetada*
Austria	1.1% (0.36%-3.1%)	96,800 (31,680-272,800)
Bélgica	3.7% (1.3%-9.7%)	425,500 (149,500-1,115,500)
Dinamarca	1.1% (0.40%-3.1%)	63,800 (23,200-179,800)
França	3.0% (1.1%-7.4%)	2,010,000 (737,000-4,958,000)
Alemanha	0.2% (0.28%-1.8%)	166,000 (232,400-1,494,000)
Itália	9.8% (3.2%-26%)	5,919,200 (1,932,800-15,704,000)
Noruega	0.41% (0.09%-1.2%)	21,600 (4,860-64,800)
Espanha	15% (3.7%-41%)	7,035,000 (1,735,300-19,229,000)
Suécia	3.1% (0.85%-8.4%)	316,200 (86,700-856,800)
Suíça	3.2% (1.3%-7.6%)	275,200 (111,800-653,600)
RU	2.7% (1.2%-5.4%)	1,798,200 (799,200-3,596,400)

*média (95% interval de confiança)

Fonte: Flaxman S et al**.** (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: Estimativa do número de infeções e do impacto das intervenções não-farmacológicas na COVID-19 em 11 países europeus. 30 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77731

.

Lombardia

A Itália foi o primeiro país europeu atingido pela pandemia. Uma análise completa do genoma de SARS-CoV-2 isolados sugere que o vírus foi introduzido em múltiplas ocasiões (Giovanetti 2020). Embora o primeiro caso local tenha sido diagnosticado apenas a 20 de janeiro, a força do surto também sugere que o vírus circularia há semanas. Pessoas de Milão lembram-se de discutir a ocorrência frequente e incomum de pneumonia tão cedo quanto meados de janeiro (Dario Barone, comunicação pessoal).

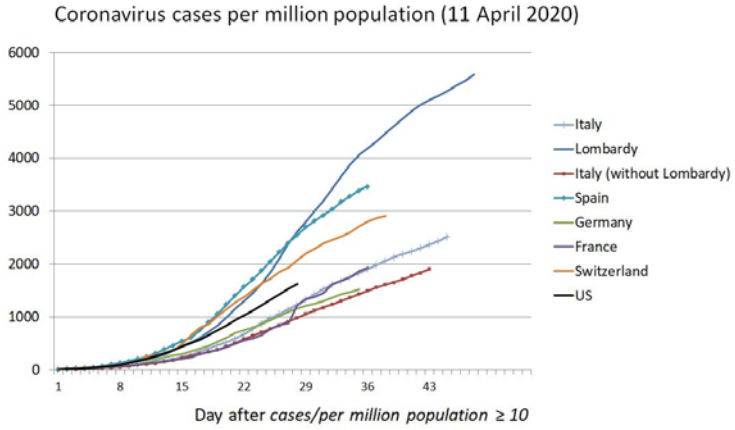


Figura 1. Casos de coronavírus (por milhão de habitantes) em Itália, Espanha, Alemanha, França e Suíça. Os dados italianos são divididos em Lombardia e sem Lombardia.
Fonte: Instituto Robert-Koch, worldeters.info, Johns Hopkins CSSE

A Figura 1 mostra o número de casos de coronavírus por milhão de habitantes. O dia 1 do eixo-x reflete o primeiro dia de casos por milhão de habitantes >= 10 (Tabela 2). Os dados sugerem que as epidemias em Espanha, França e Alemanha ficam atrás de

Itália em cerca de 10 dias. A Figura 2 amplia os 20% inferiores da Figura 1. Parece que nenhum país será poupado.

Tabela 2. Dia 1: Casos ≥ 10 por milhão de habitantes

Região / País	**Dia 1**	Casos	Casos / milhão população
Lombardia	**24 Fevereiro**	126	12.6
Itália (sem Lombardia)	**29 Fevereiro**	500	10.0
Itália	**27 Fevereiro**	650	10.7
França	**7 Março**	949	14.2
Espanha	**8 Março**	673	14.4
Alemanha	**8 Março**	847	10.2
Suíça	**9 Março**	102	11.9
EUA	**15 Março**	3553	10.8

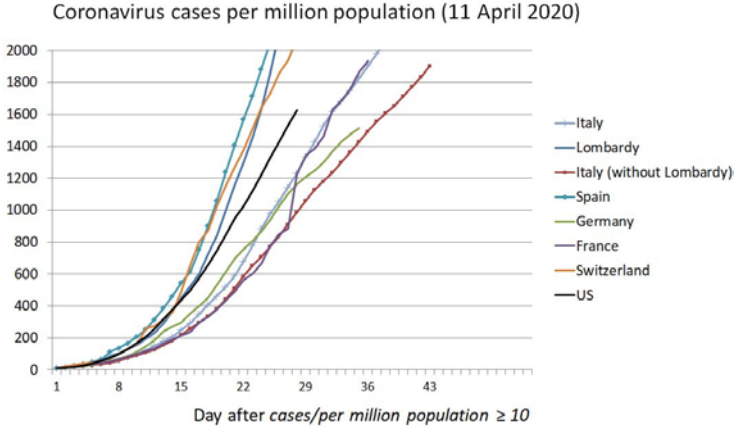


Figura 2. O mesmo que a Figura 1, mas o eixo y cortou em 2000.

.

Ainda não é explicável porque é que a epidemia tomou uma reviravolta tão dramática na parte Norte de Itália, especialmente na Lombardia, enquanto outras áreas, especialmente as províncias do Sul, são relativamente poupadas. Um evento fraturante pode ter sido o jogo da Liga dos Campeões entre Atalanta (Bérgamo e Valência), no dia 19 de fevereiro, no estádio San Siro, em Milão. Quarenta e quatro mil adeptos de Itália e Espanha testemunharam a vitória por 4 a 1 da equipa italiana. O transporte em massa de Bérgamo para Milão e o seu regresso, horas de gritos bem como as celebrações que se seguiram em inúmeros bares foram considerados por alguns observadores como uma "bomba biológica" de coronavírus. Uma explicação mais científica é que o SARS-CoV-2 circulava no norte de Itália desde 1 de janeiro de 2020 (Cereda 2020) e não mais tarde do que 15 de janeiro.

Como se pode perder o início de uma epidemia tão importante? Apontar a negligência profissional de médicos e hospitais é um movimento populista. No entanto, os sinais poderiam estar bem escondidos. Durante a época anual de gripe, as mortes por COVID-19 em idosos poderiam ser facilmente interpretadas como mortes por gripe e a rápida disseminação na faixa etária social mais ativa - jovens em bares, restaurantes e discotecas lotados - não teria causado sintomas com risco de vida. Futuras pesquisas serológicas podem responder à pergunta porque é que a Lombardia foi tão atingida.

América do Norte

O número de casos nos EUA parece estar associado a uma epidemia idêntica à de Lombardia e provavelmente será mais grave do que a epidemia em Hubei, a área mais atingida da China. Até agora, poucos estados declararam contenção geral. Nova Iorque é atualmente o epicentro do surto do país.

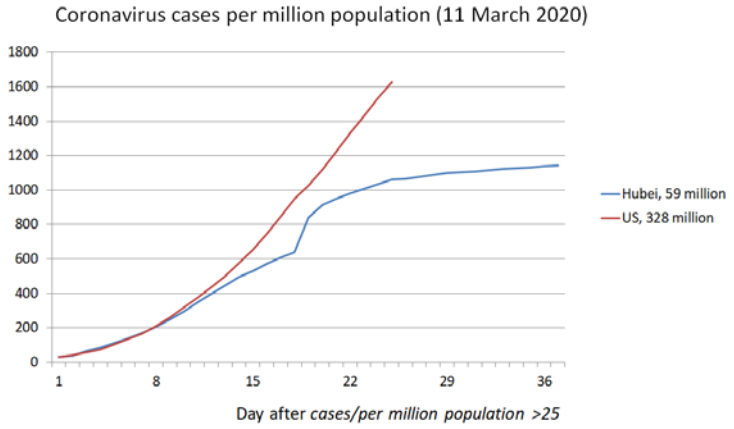


Figura 3. A epidemia dos EUA no caminho de se tornar mais mortal que a epidemia em Hubei, a província mais atingida da China.

África e América do Sul

Novos casos são reportados por todo o mundo, mas os números ainda são comparativamente baixos em África e na América do Sul. Um estudo estimou o risco de transmissão do SARS-CoV-2 através do tráfego aéreo humano de passageiros de quatro grandes cidades da China (Wuhan, Pequim, Xangai e Guangzhou) (Haider 2020). De 1 a 31 de janeiro, 388.287 passageiros tinham destino a 1.297 aeroportos em 168 países ou territórios em todo o mundo. Em janeiro, o risco de transmissão do vírus para África e a América do Sul parecia baixo. No entanto, um confinamento de três semanas começou na África do Sul, que até agora tem o maior número de infeções detetadas na África Subsaariana em mais de 1.000, com duas mortes.

.

Outcome

Outcome do doente

Ver o capítulo Apresentação Clínica (pagina 73).

Outcome dos países

A partir de 23 de janeiro, a China impôs uma contenção à população de Wuhan e de seguida a toda a província de Hubei. Este primeiro surpreendente marco na história da humanidade alcançou o que nem os especialistas ousavam sonhar: conter uma epidemia causada por um vírus altamente contagioso (Lau 2020). A receita de um confinamento rigoroso de pessoas em áreas de alto risco está agora a ser aplicada por países em todo o mundo, todos acrescentam alguns ingredientes mais ou menos eficientes.

Três meses após o início da epidemia, as autoridades chinesas começaram a suspender as restrições de viagem, restaurando lentamente a vida ao normal, mesmo nas províncias mais atingidas. Ao mesmo tempo, a epidemia está a explodir nos EUA devido a uma ausência de liderança sem precedentes.

Outcome pandémico

O futuro de uma epidemia de COVID depende das medidas adotadas por diferentes países e estados. Na ausência de quaisquer medidas de controlo, espera-se que ocorra um pico de mortalidade (mortes diárias) após, aproximadamente, 3 meses (Ferguson 2020). Isso resultaria “em 81% da população dos EUA, cerca de 264 milhões de pessoas, contrairiam a doença. Desses, 2,2 milhões morreriam, incluindo 4% a 8% dos americanos com mais de 70 anos.” Globalmente, a COVID-19 resultaria este ano em 7,0 mil milhões de infeções e 40 milhões de mortes. (Patrick 2020).

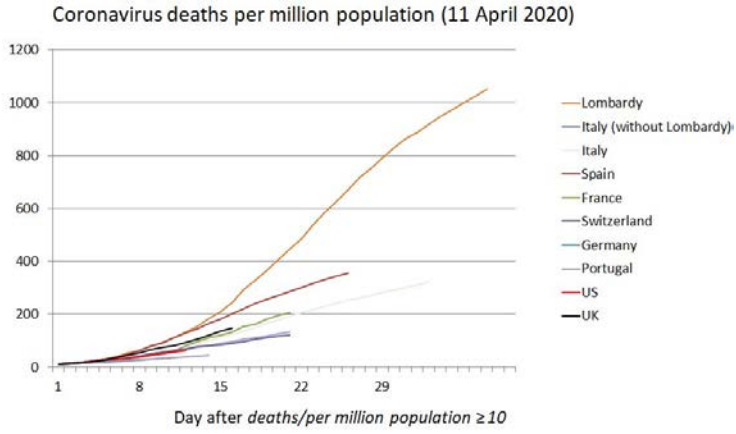


Figura 4. Mortes por coronavírus (por milhão de habitantes) em Itália, Espanha, França, Suíça e Alemanha. Os dados italianos são divididos em Lombardia e sem Lombardia.
Fonte: Instituto Robert Koch, worldeters.info, Johns Hopkins CSSE

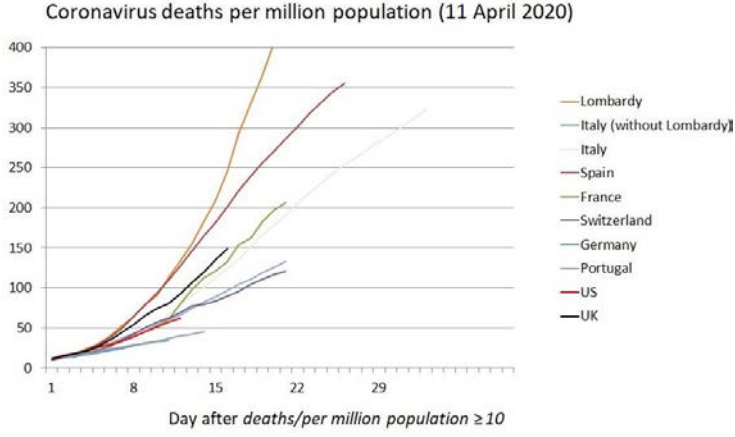


Figura 5. O mesmo que na Figura 4, mas o eixo-y cortou em 400

.

Alguns políticos consideraram seriamente a estratégia de "soltar o vírus", especulando um forte retorno sobre o investimento. Após três meses, quando todo o pandemónio terminasse:

- O país evitaria a dramática desaceleração económica que parece inevitável em países e estados que optaram por medidas restritas de contenção (Itália, Espanha, França, Califórnia, Nova Iorque, Índia, para citar apenas alguns).
- 70% da população seria imunizada contra novos surtos (através da infeção pelo SARS-CoV-2) e poderia olhar para a próxima época de inverno com uma outra calma. (Quanto tempo duraria essa imunidade adquirida? Talvez apenas alguns anos. Ver o capítulo de Imunologia da infeção por SARS-CoV-2, página 49.)

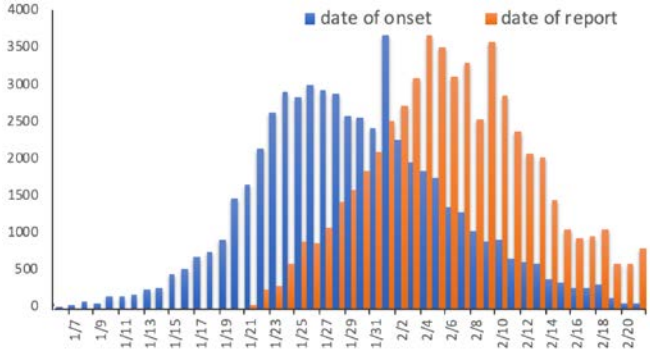


Figura 6. O surto chinês em janeiro / fevereiro de 2020. Curvas epidémicas por início dos sintomas e data do relatório a 20 de fevereiro de 2020 para casos laboratoriais confirmados de COVID-19 para toda a China. Modificado a partir do Relatório da Missão Conjunta OMS-China sobre Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19). 16-24 de fevereiro de 2020. https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

No outro extremo do espetro da intervenção pública, países como a China, Itália, Espanha e França introduziram medidas draconianas de contenção. Em 8 semanas, a China reduziu o número de novas infeções na China para a faixa de dois dígitos.

No momento da redação deste artigo, a 28 de março, a Figura 6 é a figura mais importante da epidemia. Isto prova que medidas rigorosas de contenção são capazes de conter uma epidemia de SARS-CoV-2. A figura apresenta as curvas epidemiológicas chinesas do COVID-19 de casos confirmados em laboratório, por início dos sintomas (azul) e - separadamente - pela data do relatório (laranja). Os dados foram compilados a 20 de fevereiro de 2020, quatro semanas após o início das medidas de contenção, que incluíram um confinamento de quase 60 milhões de pessoas na província de Hubei bem como a restrição de viagens para centenas de milhões de cidadãos chineses. As colunas azuis mostram que (1) a epidemia cresceu rapidamente de 10 a 22 de janeiro, (2) os casos reportados (por data de início) atingiram o pico e atingiram o *plateau* entre 23 de janeiro e 28 de janeiro e (3) diminuíram gradualmente desde então (com exceção de um pico a 1 de fevereiro). Com base nestes dados, poderemos esperar um declínio nos casos relatados cerca de três semanas após a implementação de medidas estritas de contenção.

Espera-se que Itália veja o número de novos casos relatados diariamente diminuir por volta de 31 de março, enquanto Espanha, França e Alemanha entrarão numa fase descendente no início de abril. O Reino Unido Unido terá de esperar até meados de abril

A pergunta que todos têm em mente hoje: quanto tempo durariam os efeitos das medidas de contenção de três ou mesmo cinco meses? O estudo supramencionado (Ferguson 2020) prevê que, após o levantamento de medidas restritas de "Fique em casa" (medidas extremas de distanciamento social e quarentena), a epidemia recuperar-se-ia (Figura 7)!

.

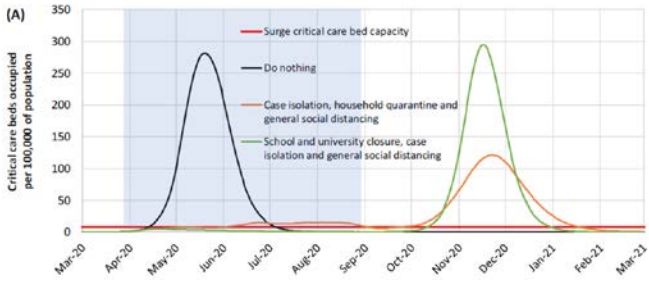


Figura 7. Impacto das intervenções não farmacêuticas (NPIs) para reduzir a mortalidade por COVID-19 e a procura pela assistência médica (Fonte: Ferguson 2020).

O estudo possui várias variáveis desconhecidas. Primeiro de tudo, as pessoas têm a capacidade de aprender. Em qualquer segunda "onda" da epidemia de coronavírus, não haverá encontros em massa, nem o Campeonato Europeu de Futebol 2020 da UEFA nem os Jogos Olímpicos do Verão de 2020 em Tóquio. Discotecas, bares e todos outros lugares que semanas atrás colocavam as pessoas em contato próximo seriam fechados até novo aviso. Na vida quotidiana, todos agiriam quando sentissem febre e tosse e sugeririam medidas se testemunhassem esses sintomas. Haverá testes em grande escala com rastreio extensivo de contactos e medidas de quarentena subsequentes. Mesmo após o confinamento, a vida não será como era antes de 2020.

Perspetiva Mundial

As próximas semanas serão extraordinariamente intensas. Vamos assistir, dia após dia, ao que acontece na China, uma vez que eleva cautelosamente, uma após a outra, as medidas de

contenção ainda existentes. Aguardaremos ansiosamente o pico da epidemia italiana e, mais tarde, a evolução em Espanha, França, Alemanha, Reino Unido e todos os outros países à volta do mundo que promulgaram um confinamento das suas populações. Vamos alegrar-nos quando o pedido "Fique em casa" der lugar a "Saia novamente". E todos ficaremos assustados com a perspetiva de ver o número de novos casos de SARS-CoV-2 subir novamente.

Então, qual será a nossa vida futura? Uma existência pendular entre três meses "Fique em casa" intercalada com alguns meses "Saia de novo"? Economicamente, isso é insustentável. O que pode ser feito desta vez - o atual isolamento de um mês da população inteira - não pode ser repetido. Uma recessão de proporções nunca vistas provocaria turbulência social, e a turbulência social minaria quaisquer medidas de contenção. Poderia até haver agitação social.

A menos que um medicamento ou vacina milagrosa seja/sejam desenvolvido/desenvolvidos e produzido/produzidos rapidamente em quantidades suficientes, as pessoas do mundo terão de inventar medidas intermédias.

Estratégias de mitigação focadas em proteger os idosos (redução de 60% nos contactos sociais) e desacelerar, mas não interromper a transmissão (redução de 40%) certamente poderiam reduzir pela metade a carga de doença e mortes, mas ainda resultaria em 20 milhões de mortes em 2020 (Patrick 2020). Por um longo tempo, todos nós poderemos ter de usar máscaras faciais ao sair das nossas casas e confiar no rastreio intensivo de contactos e no isolamento de casos quando o confinamento for suspenso (Hellewell 2020). O medo pela segunda onda da epidemia pode estar connosco por anos.

.

Hoje, ainda não sabemos como sair da epidemia. Estamos a andar sob areia movediça. Nas próximas semanas e meses, a humanidade precisará de ser flexível e criativa, procurando brechas e soluções que ninguém nunca imaginaria. Se pudéssemos saltar três anos para o futuro e ler a história da COVID-19, não acreditaríamos.

Referências

Ainslie K et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 11: **Evidence of initial success for China exiting COVID-19 social distancing policy after achieving containment.** 24 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77646

Bae S, Kim MC, Kim JY, et al. **Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients**. Ann Intern Med. 2020 Apr 6. pii: 2764367. PubMed: https://pubmed.gov/32251511 . Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-1342

Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 12;26(6). PubMed: https://pubmed.gov/32163030. Fulltext: https://doi.org/10.3201/eid2606.200412

Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** Preprint. Full-text: https://arxiv.org/abs/2003.09320

Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: https://pubmed.gov/31986261. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9

Chan KH, Yuen KY. **COVID-19 epidemic: disentangling the re-emerging controversy about medical face masks from an epidemiological perspective.** Int J Epidem March 31, 2020. dyaa044, full-text: https://doi.org/10.1093/ije/dyaa044

Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 3;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32243255. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200839

Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: https://pubmed.gov/32007143. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7

Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, et al. **Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong.** Infect Control Hosp Epidemiol 2020;0: PubMed: https://pubmed.gov/32131908. Full-text: https://doi.org/10.1017/ice.2020.58

Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** Euro Surveill. 2020 Jan;25(3). PubMed: https://pubmed.gov/31992387. Full-text: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. **Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 19;26(6). PubMed: https://pubmed.gov/32191173. Fulltext: https://doi.org/10.3201/eid2606.200357

Dudly JP, Lee NT. **Disparities in Age-Specific Morbidity and Mortality from SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea.** Clin Inf Dis 2020, March 31. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa354

Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 9: **Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand.** 16 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77482

Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: **Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries.** 30 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77731

Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA**. Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. PubMed: https://pubmed.gov/32178768 . Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3

Giovanetti M, Angeletti S, Benvenuto D, Ciccozzi M. **A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview.** J Med Virol. 2020 Mar 19. PubMed: https://pubmed.gov/32190908. Fulltext: https://doi.org/10.1002/jmv.25773

Haider N, Yavlinsky A, Simons D, et al. **Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America.** Epidemiol Infect 2020;148: PubMed: https://pubmed.gov/32100667. Full-text: https://doi.org/10.1017/S0950268820000424

Hellewell J, Abbott S, Gimma A, et al. **Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e488-e496. PubMed: https://pubmed.gov/32119825. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7

Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. **A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load.** Clin Infect Dis 2020;0:

.

PubMed: https://pubmed.gov/32112082. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201

Klompas M, Morris CA, Sinclair J, Pearson M, Shenoy ES. **Universal Masking in Hospitals in the Covid-19 Era**. N Engl J Med. 2020 Apr 1. PubMed: https://pubmed.gov/32237672. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMp2006372

Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors**. Vox Sang. 2020 Apr 2. PubMed: https://pubmed.gov/32240537. Full-text: https://doi.org/10.1111/vox.12925

Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, et al. **The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China.** J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808003. PubMed: https://pubmed.gov/32181488. Fulltext: https://doi.org/10.1093/jtm/taaa037

Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** Ann Intern Med 2020: PubMed: https://pubmed.gov/32150748. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-0504

Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks.** Nature Med 2020, April 3. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2

Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** N Engl J Med 2020: PubMed: https://pubmed.gov/31995857. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316

Lu J, Gu J, Li K, et al. COVID-19 **Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020**. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 2;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32240078. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200764

Luo C, Yao L, Zhang L, et al. **Possible Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a Public Bath Center in Huai'an,** Jiangsu Province, China. JAMA Netw Open. 2020 Mar 2;3(3):e204583. PubMed: https://pubmed.gov/32227177. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4583

McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med 28 March 2020. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412.

Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** Int J Infect Dis 2020;0: PubMed: https://pubmed.gov/32145466. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060

Normile D. **As normalcy returns, can China keep COVID-19 at bay?** Science. 2020 Apr 3;368(6486):18-19. PubMed: https://pubmed.gov/32241931. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.368.6486.18

Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. **Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review**. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Apr 8;4:CD013574. PubMed: https://pubmed.gov/32267544. Full-text: https://doi.org/10.1002/14651858.CD013574

Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. **Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5808788. PubMed: https://pubmed.gov/32179890. Fulltext: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287

Rocklov J, Sjodin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** J Travel Med 2020;0: PubMed: https://pubmed.gov/32109273. Full-text: https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med 2020;382:970-971. https://pubmed.gov/32003551. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468

Scott SE, Zabel K, Collins J, et al. **First Mildly Ill, Non-Hospitalized Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Without Viral Transmission in the United States - Maricopa County, Arizona, 2020.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 2. PubMed: https://pubmed.gov/32240285. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa374

Stafford N. Covid-19: **Why Germany's case fatality rate seems so low**. BMJ. 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: https://pubmed.gov/32265194. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1395

Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. **Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China.** Emerg Infect Dis. 2020 Jun 17;26(6). PubMed: https://pubmed.gov/32150527. Fulltext: https://doi.org/10.3201/eid2606.200301

Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. **An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCov).** Infect Dis Model 2020;5:248-255. PubMed: https://pubmed.gov/32099934. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001

Tian H, Liu Y, Li Y, et al. **An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China**. Science. 2020 Mar 31. pii: science.abb6105. PubMed: https://pubmed.gov/32234804. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb6105

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** N Engl J Med. 2020 Mar

.

17. PubMed: https://pubmed.gov/32182409. Fulltext: https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973

Walker P et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 12: **The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression.** 26 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77735

Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: https://ssrn.com/PubMed=3551767 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767

Weiss SR. **Forty years with coronaviruses.** J Exp Med. 2020 May 4;217(5). pii: 151597. PubMed: https://pubmed.gov/32232339. Full-text: https://doi.org/10.1084/jem.20200537

Wells CR, Sah P, Moghadas SM, et al. **Impact of international travel and border control measures on the global spread of the novel 2019 coronavirus outbreak.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Mar 13. pii: 2002616117. PubMed: https://pubmed.gov/32170017. Full-text: https://doi.org/10.1073/pnas.2002616117

Wenham C, Smith J, Morgan R. **COVID-19: the gendered impacts of the outbreak.** Lancet. 2020 Mar 14;395(10227):846-848. PubMed: https://pubmed.gov/32151325. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2

WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

WMHC. **Wuhan Municipal Health and Health Commission's briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city** (31 December 2019). http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989. Accessed 25 March 2020.

Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** JAMA. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: https://pubmed.gov/32091533. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648

Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** JAMA. 2020 Mar 3. pii: 2762688. PubMed: https://pubmed.gov/32125362. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204

Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. **Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak.** Int J Infect Dis 2020;92:214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050. Epub 2020 PubMed: https://pubmed.gov/32007643. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050

Zhong P, Guo S, Chen T. **Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China.** J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808004. PubMed: https://pubmed.gov/32181483. Fulltext: https://doi.org/10.1093/jtm/taaa036

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: https://pubmed.gov/32015507. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

.

3. Virologia

Esta página está em construção.
O autor irá divulgar brevemente.

Os coronavírus são encontrados numa variedade de animais e humanos. Estes vírus encapsulados contêm uma cadeia simples de RNA de sentido positivo. Os virões são quase esféricos, com a glicoproteína *spike* (S) envolta no invólucro. Proteínas estruturais adicionais incluem o invólucro (E), a matriz (M), e nucleocápsido (N).

A família *Coronaviridae* inclui 4 géneros, alfa-, beta-, delta- e *gammacoronavirus*, bem como vários subgéneros e espécies. A análise filogenética do genoma dos coronavírus revelou que o SARS-CoV-2 é um novo membro do género *betacoronavírus*, que inclui a Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda por coronavírus (SARS-CoV), Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS-CoV), coronavírus SARS de morcegos (SARSr-CoV), como também outros identificados nos humanos e em diversas espécies animais. Transmissão intra e inter espécie de CoVs e eventos de recombinação genética contribuíram para a emergência de novas estirpes de CoV.

O SARS-CoV-2 é taxonomicamente relacionado com o subgénero *Sarbecoviru*, em conjunto com o SARS-CoV e o coronavírus SARS de morcegos. A sequenciação genómica mostrou que o SARS-CoV-2 está intimamente relacionado com os *betacoronavirus* detetados nos morcegos, mas distinto do SARS-CoV.

.

Principais artigos na Taxonomia

Uma declaração de consenso definiu o lugar do SARS-CoV-2 (previamente nominado de 2019-nCoV) dentro da família *Coronaviridae*.

Estudo do Grupo *Coronaviridae* da Comissão Internacional de Taxonomia dos vírus. As espécies de coronavírus relacionadas com a Síndrome Respiratória Aguda: classificação 2019-nCoV e defini-lo de SARS-CoV-2.

Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):536-544. PubMed: https://pubmed.gov/32123347. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z

A análise de 56 sequências genómicas de diferentes doentes mostraram uma sequência de alta similaridade (>99%). Algumas regiões de variabilidade genómica existem, principalmente no *locus* ORF8 (codificação de proteínas acessórias).

Ceraolo C, Giorgi FM. **Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus**. J Med Virol. 2020 May;92(5):522-528. PubMed: https://pubmed.gov/32027036. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25700

Sequências genómicas completas de 5 doentes numa fase inicial do surto mostrou que 79.6% de sequência idêntica ao SARS-CoV e 96% ao coronavírus do morcego.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin**. Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: https://pubmed.gov/32015507. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

Principais artigos na origem e hospedeiros

Uma revisão evidenciou notáveis traços genómicos do SARS-CoV-2, em comparação com alfa- e betacoronavírus. Estudos sobre origem mostram, claramente, que o vírus não foi criado em laboratório nem foi propositadamente manipulado.

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WA, Holmes EC, Garry RF. **The proximal origin of SARS-CoV-2.** Nature Medicine. Published: 17 March 2020. Fulltext: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9

O SARS-CoV e o MERS-CoV tiveram uma provável origem nos morcegos, ambos pela transmissão entre espécies até infetar humanos através de diferentes hospedeiros intermediários.

Cui J, Li F, Shi ZL. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses**. Nat Rev Microbiol. 2019 Mar;17(3):181-192. PubMed: https://pubmed.gov/30531947. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9

Será que os Pangolins da Malásia são os hospedeiros intermediários? A sequenciação metagenómica identificou coronavírus correlacionados com os Pangolins, incluindo um com domínios nos recetores de ligação similares ao SARS-CoV-2.

Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. **Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins**. Nature. 2020 Mar 26. pii: 10.1038/s41586-020-2169-0. PubMed: https://pubmed.gov/32218527. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0

Este estudo sugeriu que a espécie de Pangolim é um reservatório natural de coronavírus tipo SARS-CoV-2. O Pangolim-CoV foi 91.0% e 90.6% idêntico ao SARS-CoV-2 e MorcegoCoVraTG13, respetivamente.

Zhang T, Wu Q, Zhang Z. **Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak**. Curr Biol. 2020 Mar 13. pii: S0960-9822(20)30360-2. PubMed: https://pubmed.gov/32197085. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022

Principais artigos sobre a estabilidade e transmissão do vírus

Um artigo importante sobre a estabilidade do SARS-CoV-2, que foi idêntica ao SARS-CoV-1, indicou que as diferenças na epidemia possam dever-se a outros fatores e que a transmissão

.

por aerossóis e fómitos de SARS-CoV-2 é plausível. O vírus consegue manter-se viável e infecioso nos aerossóis por horas e nas superfícies por dias (dependendo da quantidade de inóculo).

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1**. N Engl J Med. 2020 Mar 17. PubMed: https://pubmed.gov/32182409. Fulltext: https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973

Um importante trabalho na estabilidade do SARS-CoV-2 mostra que o vírus era altamente estável a 4ºC (sem substancial redução ao dia 14) mas sensível ao calor (70ºC: inativo em 5 min, 56ºC: 30 min, 37ºC: 2 dias). Também depende da superfície: Nenhum vírus infecioso podia ser recuperado da impressão e papéis de tecido passado 3 horas, de madeira tratada e roupas ao dia 2, de vidro e notas ao dia 4, de aço inoxidável e plástico ao dia 7. Surpreendentemente, um nível detetável de vírus infecioso (~0.1% do inóculo original) podia estar presente na superfície externa das máscaras cirúrgicas ao dia 7.

Chin AW, Chu JT, Perera MR, et al. **Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions**.The Lancet Microbe 2020, April 02. DOI:https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3. Full-text: https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/fulltext

Um importante estudo de Hong Kong (feito em 2013-16) quantificou o vírus nas partículas respiratórias e aerossóis no ar expirado. No total, 111 participantes (infetados com coronavírus sazonal, *influenza* e *rhinovirus*) foram randomizados para usar e não usar máscara cirúrgica simples facial. Os resultados sugerem que as máscaras podem ser usadas em doentes para reduzir a transmissão ao seu redor. Nas partículas respiratórias, o coronavírus sazonal foi detetado em 3/10 (aerossóis: 4/10) amostras colhidas sem máscara facial, mas em 0/11 (0/11) de participantes a usarem máscara. Vírus *influenza* foram detetados em 6/23 (8/23) sem máscara, quando comparados 1/27 (aerossóis

6/27) com máscara. Para o *rhinovírus*, não existiu diferenças significativas. Para nota, autores também identificaram o vírus em alguns participantes que não tossiram durante 30 min na colheita de ar exalado, sugerindo que as vias de transmissão de partículas e aerossóis de indivíduos sem sinais e sintomas óbvios.

Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks**. Nature Med 2020, April 3. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2

Principais artigos sobre as proteínas *spike* e a entrada na célula

A identificação de um peculiar sítio de clivagem tipo-furina da proteína *Spike* do SARS-CoV-2, ausente nos outros CoVs semelhantes à SARS. Existe uma potencial implicação no desenvolvimento de anti-víricos.

Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. **The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade**. Antiviral Res. 2020 Apr;176:104742. PubMed: https://pubmed.gov/32057769. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742

Este trabalho mostra como acontece a entrada do vírus. O SARS-CoV-2 usa o recetor do SARS-CoV ECA2 para a entrada e a serina protéase TMPRSS2 para *o priming* da proteína S. Adicionalmente, os soros dos doentes convalescentes com SARS neutralizam de forma cruzada à entrada derivada por SARS-2-S.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor**. Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: https://pubmed.gov/32142651. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

.

Mais sobre a entrada do vírus e a neutralização-cruzada (limitada) entre SARS-CoV e SARS-CoV-2.

Ou X, Liu Y, Lei X, et al. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV**. Nat Commun. 2020 Mar 27;11(1):1620. PubMed: https://pubmed.gov/32221306. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9

Usando a microscopia crio-eletrão, mostrou-se como o SARS-CoV-2 se liga às células humanas. O primeiro passo na entrada viral é a ligação da proteína viral trimérica *Spike* aos recetores humanos da enzima angiotensina-aldosterona 2 (ECA2). Os autores apresentam a estrutura da ECA2 humana num complexo com uma proteína de membrana que ela acompanha, a B0AT1. A estrutura dá a base para o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas para esta interação crucial.

Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. **Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2**. Science. 2020 Mar 27;367(6485):1444-1448. PubMed: https://pubmed.gov/32132184. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb2762

A descrição das radiografias da principal protéase (Mpro, 3CLpro) do SARS-CoV-2 é essencial para o processamento de glicoproteínas que traduzem o RNA viral. O complexo Mpro e uma protease inibidora otimizada α-cetoamida é também descrito.

Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors**. Science. 2020 Mar 20. PubMed: https://pubmed.gov/32198291. Fulltext: https://doi.org/10.1126/science.abb3405

Para elucidar a interação do SARS-CoOV-2 RBD e a ECA2 numa maior resolução/ nível atómico, autores usaram a cristalografia. A forma de ligação foi similar ao SARS-CoV, apoiando uma evolução convergente de ambos os vírus. Os epítotos de 2

anticorpos SARS-CoV-2 RBD, dando uma visão dentro da futura identificação de reação-cruzada de anticorpos.

Lan J, Ge J, Yu J, et al. **Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor**. Nature. Published: 30 March 2020. Full-text: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5

Um importante estudo na entrada viral, usando uma rápida e custo-efetiva plataforma com permissão para grandes grupos de testes funcionais de vírus com potencial zoonótico. O processamento de protéase do hospedeiro durante a entrada viral é uma barreira significativa para diversas linhagens de vírus B. No entanto, transpondo esta barreira permite a diversos coronavírus de entrarem nas células humanas por um recetor desconhecido.

Letko M, Marzi A, Munster V. **Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses**. Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):562-569. PubMed: https://pubmed.gov/32094589. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y

Quão bem o SARS-CoV-2 reconhece a ECA2? Melhor que outros coronavírus. Comparando o SARS-CoV e RaTG13 (isolado de morcegos), a afinidade da ligação à ECA é maior. Epítotos funcionalmente importantes do SARS-CoV-2 RBM são descritos que podem potencialmente atingir a neutralização de anticorpos.

Shang J, Ye G, Shi K. **Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2**. Nature 2020, March 30. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y

.

Outros artigos importantes

Um modelo de hamster prontamente disponível como uma importante ferramenta para o estudo da transmissão, patogénese, tratamento e vacinação contra o SARS-CoV-2.

Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. Clin Infect Dis. 2020 Mar 26. PubMed: https://pubmed.gov/32215622. Fulltext: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325

4. Imunologia do patogénio SARS-CoV-2

Thomas Kamradt

Até ao momento, pouco se sabe sobre as respostas imunitárias contra o SARS-CoV-2. Algumas das perguntas mais importantes e urgentes são:

- Será que alguém que contraiu a COVID-19, a doença causada pelo SARS-CoV-2, está protegido de uma segunda reinfeção da doença COVID-19?
- Se sim, qual será a duração da proteção imunológica?
- Quais são as implicações da proteção?
- Porque é que as crianças e os adultos jovens parecem desenvolver apenas sinais e sintomas leves, se é que haja algum, da COVID-19, e porque será que a doença é muito mais grave nos idosos?
- Qual será a resposta imunitária contra o SARS-CoV-2 ao contribuir para o desenvolvimento da patologia? Será que existem respostas imunitárias nocivas?
- Podemos usar parâmetros imunológicos para prever o risco de um doente contrair doença grave?
- Podemos desenvolver uma vacina contra o SARS-CoV-2?

Hoje não sabemos a resposta para nenhuma das perguntas.

Anticorpos protetores

Na ausência de dados clínicos ou experimentais robustos relativos às respostas imunitárias induzidas por SARS-CoV-2, algumas suposições podem ser ponderadas com base em ensaios anteriores de coronavírus endémicos (por exemplo, 229E ou

OC43), SARS-CoV e o vírus MERS-CoV. Estudos experimentais, serológicos e soro-epidemiológicos prévios sugerem fortemente que o coronavírus, incluindo SARS-CoV, induzem anticorpos neutralizantes e protetores. Adiciona-se que, estes estudos parecem indicar que a proteção mediada pelos anticorpos tem um tempo de disponibilidade curto.

Resposta imunológica celular

Até ao dia de hoje, pouco se sabe sobre respostas imunológicas celulares, isto é, respostas das células T contra o coronavírus. Evidências experimentais de estudos realizados em ratinhos sugerem que as células T presentes na mucosa do trato respiratório possam ser um importante veículo de proteção. No entanto, embora os ratinhos possam ser infetados com coronavírus, incluindo o SARS-CoV, eles não desenvolvem sintomas pulmonares graves que são característicos da SARS e da COVID-19. Logo, os resultados prévios devem ser interpretados com precaução. Assim sendo, as células T da mucosa respiratória de humanos doentes e convalescentes seriam necessárias para esclarecer a questão, mas são difíceis de as obter.

Estas questões não são de natureza académica. O desenho racional da vacina é baseado em conhecimentos sólidos sobre a imunidade protetora. Enquanto não for descoberta a resposta imunitária protetora necessária para induzir através da vacinação, o desenvolvimento da mesma permanece uma incógnita.

Doença induzida por vacina devido ao *enhancement* de anticorpos

Para tornar as coisas mais complicadas, não há certeza de que as respostas imunológicas anti-SARS-CoV-2 induzidas pela vacina não provoquem lesão. Existe uma ampla evidência noutras doenças virais, principalmente o RS-Vírus e o vírus Dengue, de que alguns anticorpos possam enfatizar os efeitos da doença em vez de proteger o hospedeiro. Embora se saiba que a indução de doença devido ao *enhancement* de anticorpos ocorra contra um coronavírus felino, atualmente não existem provas *in vivo* para a indução de doença devido ao *enhancement* de anticorpos na SARS ou COVID-19. No entanto, dados *in vitro* obtidos com células humanas indicam que alguns anticorpos possam impedir a entrada do vírus nos linfócitos B. No desenvolvimento de vacina SARS-CoV-2, o *enhancement* anticorpo-dependente é certamente uma possibilidade que precisa de ser descartada.

Em conjunto, é preciso adquirir, rapidamente, conhecimentos sólidos sobre respostas imunitárias protetoras e patogénicas contra o SARS-CoV-2, a fim de

• identificar doentes em risco para o desenvolvimento de doença grave e

• desenvolver vacinas eficazes e seguras contra este vírus pandémico.

P. S.

A versão de rascunho atual será expandida em breve.

.

5. Diagnóstico

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

Este capítulo será incluído na próxima edição. Por enquanto, verifique o texto em inglês em www.CovidReference.com/diagnosis.

Referências

Ai T, Yang Z, Hou H, et al. **Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.** Radiology. 2020 Feb 26:200642. PubMed: https://pubmed.gov/32101510. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642

Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, et al. **Serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans.** Full-text: https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713

An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** Diagn Interv Radiol. 2020 Mar 25. PubMed: https://pubmed.gov/32209526. Full-text: https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167

Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. **Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT.** Radiology. 2020 Mar 10:200823. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823

Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 21. PubMed: https://pubmed.gov/32083643. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565

Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, et al. **Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection.** Radiology. 2020 Feb 20:200463. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463

Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. **COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound.** Lancet Respir Med. 2020 Mar 20. PubMed: https://pubmed.gov/32203708. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30120-X

Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.**

.

https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf. Accessed 27 March 2020.

Chan JF, Yip CC, To KK, et al. **Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens.** J Clin Microbiol. 2020 Mar 4. PubMed: https://pubmed.gov/32132196. Full-text: https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20

Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: https://pubmed.gov/31986261. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9

Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 3;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32243255. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200839

Chen C, Gao G, Xu Y, et al. **SARS-CoV-2–Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19.** Ann Intern Med. 2020, March 30. Full-text: https://annals.org/aim/fullarticle/2764036/sars-cov-2-positive-sputum-feces-after-conversion-pharyngeal-samples

Deng Y, Lei L, Chen Y, Zhang W. **The potential added value of FDG PET/CT for COVID-19 pneumonia.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Mar 21. PubMed: https://pubmed.gov/32198615. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00259-020-04767-1

Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology. 2020 Feb 19:200432. PubMed: https://pubmed.gov/32073353. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432

Guan W, Liu J, Yu C. **CT Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) Severe Pneumonia.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 24:W1-W2. PubMed: https://pubmed.gov/32208010. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.23035

Guo L, Ren L, Yang S, et al. **Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 21. PubMed: https://pubmed.gov/32198501. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310

Hao W. **Clinical Features of Atypical 2019 Novel Coronavirus Pneumonia with an initially Negative RT-PCR Assay.** J Infect. 2020 Feb 21. PubMed: https://pubmed.gov/32092387. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.008

Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. **Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From**

Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. AJR Am J Roentgenol. 2020 Feb 28:1-5. PubMed: https://pubmed.gov/32108495. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969

Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors.** Vox Sang. 2020 Apr 2. PubMed: https://pubmed.gov/32240537. Full-text: https://doi.org/10.1111/vox.12925

Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. JAMA. 2020 Feb 27. PubMed: https://pubmed.gov/32105304. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783

Lee EYP, Ng MY, Khong PL. **COVID-19 pneumonia: what has CT taught us?** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):384-385. PubMed: https://pubmed.gov/32105641. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30134-1

Li M, Lei P, Zeng B, et al. **Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease.** Acad Radiol. 2020 Mar 20. pii: S1076-6332(20)30144-6. PubMed: https://pubmed.gov/32204987. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.003

Li Y, Xia L. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 4:1-7. PubMed: https://pubmed.gov/32130038. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954

Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. **Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 19. PubMed: https://pubmed.gov/32199493. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2

Loeffelholz MJ, Tang YW. **Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):747-756. PubMed: https://pubmed.gov/32196430. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095

Mo H, Zeng G, Ren X, et al. **Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance.** Respirology. 2006 Jan;11(1):49-53. PubMed: https://pubmed.gov/16423201. Full-text: https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x

Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. **Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples.** Lancet Infect Dis. 2020 Feb 24. PubMed: https://pubmed.gov/32105638. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4

Petherick A. **Developing antibody tests for SARS-CoV-2.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1101-1102. PubMed: https://pubmed.gov/32247384. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30788-1

Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. **(18)F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Feb 22.

.

PubMed: https://pubmed.gov/32088847. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w

Qiu L, Liu X, Xiao M, et al. **SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection.** Clin Infect Dis 2020, April 2. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: https://pubmed.gov/32003551. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468

Saito M, Adachi E, Yamayoshi S, et al. **Gargle lavage as a safe and sensitive alternative to swab samples to diagnose COVID-19: a case report in Japan.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 2. pii: 5815296. PubMed: https://pubmed.gov/32241023. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa377

Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 14:1-7. PubMed: https://pubmed.gov/32174129. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034

Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: https://pubmed.gov/32105637. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4

Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. **Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?** J Ultrasound Med. 2020 Mar 20. PubMed: https://pubmed.gov/32198775. Full-text: https://doi.org/10.1002/jum.15284

Sun Y, Koh V, Marimuthu K, et al. **Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: 5811426. PubMed: https://pubmed.gov/32211755. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa322

To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. **Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. PubMed: https://pubmed.gov/32213337. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1

Vetrugno L, Bove T, Orso D, et al. **Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19.** Echocardiography. 2020 Apr 1. PubMed: https://pubmed.gov/32239532. Full-text: https://doi.org/10.1111/echo.14664

Wang W, Xu Y, Gao R, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.** JAMA. 2020 Mar 11. pii: 2762997. PubMed:

https://pubmed.gov/32159775. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786

Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. **Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study.** Radiology. 2020 Mar 19:200843. PubMed: https://pubmed.gov/32191587. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843

Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** Nature. 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: https://pubmed.gov/32235945. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

Wu Y, Guo C, Tang L, et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples.** Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. PubMed: https://pubmed.gov/32199469. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2

Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. **Profile of Specific Antibodies to SARS-CoV-2: The First Report.** J Infect. 2020 Mar 21. pii: S0163-4453(20)30138-9. PubMed: https://pubmed.gov/32209385. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012

Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. **Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing.** Radiology. 2020 Feb 12:200343. PubMed: https://pubmed.gov/32049601. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343

Xu J, Wu R, Huang H, et al. **Computed Tomographic Imaging of 3 Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia With Negative Virus Real-time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Test.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 31. pii: 5814104. PubMed: https://pubmed.gov/32232429. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa207

Yu F, Yan L, Wang N, et al. **Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. PubMed: https://pubmed.gov/32221523. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345

Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. PubMed: https://pubmed.gov/32221519. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344

Zou L, Ruan F, Huang M, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients.** N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. PubMed: https://pubmed.gov/32074444. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737

.

6. Apresentação clínica

Christian Hoffmann
Bernd Sebastian Kamps

Após cerca de 5 dias de tempo médio de incubação (intervalo: 2-14 dias), uma infeção típica por COVID-19 inicia-se com um quadro sintomatológico de tosse seca e febre baixa (38,1-39 °C ou 100,5-102,1 °F). Numa fase mais avançada, os doentes podem sentir falta de ar e necessitar de ventilação mecânica.

Os achados laboratoriais incluem linfocitopenia. Em doentes com um prognóstico reservado verificou-se que os níveis de D-dímero, ferritina sérica, lactato desidrogenase sérica e IL-6 eram elevados quando comparados com os dos sobreviventes.

As alterações predominantes na TC são opacidade bilateral, periférica e basal, predominantemente em vidro fosco, consolidação ou ambas.

O resultado da COVID-19, geralmente, é imprevisível, em particular em doentes idosos com comorbilidades.

Sintomas e sinais

Período de incubação

Uma análise conjunta de 181 casos confirmados de COVID-19 com janelas identificáveis de exposição e início dos sintomas estimou um período médio de incubação de 5,1 dias, com um IC 95% de 4,5 a 5,8 dias (Lauer 2020). Os autores estimaram que 97,5% dos que desenvolvem sintomas em 11,5 dias (8,2 a 15,6 dias) após infeção. Menos de 2,5% das pessoas infetadas apresentam sintomas em 2,2 dias. No entanto, estas estimativas sugerem que, sob premissas conservadoras, 101 de cada 10.000

casos desenvolverão sintomas após 14 dias de monitoração ativa ou quarentena.

Outra análise de 158 casos confirmados fora de Wuhan estimou um período médio de incubação muito semelhante de 5,0 dias (IC 95%, 4,4 a 5,6 dias), com um intervalo de 2 a 14 dias (Linton 2020). Numa análise detalhada de 36 casos vinculados aos três primeiros grupos de transmissão local circunscrita em Singapura, o período médio de incubação foi de 4 dias com intervalo de 1 a 11 dias (Pung 2020).

Em suma, o período de incubação de 4-6 dias está de acordo com o dos restantes coronavírus responsáveis da SARS ou MERS (Virlogeux 2016). É importante notar que o tempo entre a exposição e o início do período infecioso (período latente) pode ser menor. Existe algumas dúvidas de que a transmissão de SARS-CoV-2 durante o período de incubação tardia seja possível (Li 2020). Tendo isto em conta, é assunto de debate o grau em que as pessoas pré-sintomáticas podem transmitir o SARS-CoV-2.

Sintomas

Os sintomas surgem na maioria dos casos (para sintomáticos, veja abaixo). No maior estudo publicado até o momento (Guan 2020, consulte as Tabelas 1 e 2), a febre foi o sintoma mais comum (em 88,7%), com mediana máxima de 38,3ºC; apenas 12,3% apresentavam temperatura >39ºC. A ausência de febre parece ser um pouco mais frequente do que na SARS ou MERS; Logo, a febre sozinha pode não ser suficiente para detetar casos na vigilância pública. O segundo sintoma mais comum é a tosse, ocorrendo em cerca de dois terços de todos os doentes.

No estudo de Wuhan feito em 191 doentes hospitalizados sobreviventes com COVID-19 grave (Zhou 2020), a duração média da febre foi de 12,0 dias (8-13 dias) e a tosse persistiu por 19 dias

(IQR 12-23 dias). A falta de ar também é comum, principalmente em casos graves (Tabela 2).

Tabela 1. Estudos clínicos pendentes, principais características

	Guan 2020	Wu 2020	Mizumoto 2020	Zhou 2020
n	1,099	73,314	634	191
	China	China	Japan	Wuhan (China)
Idade média	47 (IQR 35-58)	NA	58	56 (IQR 46-67)
Idade avançada	15.1% (> 65 yrs)	11.9% (> 70 yrs)	75.1% (> 60 yrs)	NA
Feminino	41.9%	NA	49.4%	37.7%
Grave Dis.	15.7%	18.6%	NA	NA
	(Definição de PAC)	(mais do que pneumonia leve)		
Óbito	1.4% (15)	2.3% (1,023)	1.1% (7)	28.3%

O estudo de Guan (N Engl J Med) é a maior coorte clínica até hoje, com 1.099 doentes relativamente bem documentados de 552 hospitais em 30 províncias chinesas admitidos a 29 de janeiro (Guan 2020).

O segundo estudo (Wu 2020) é um relatório do Centro Chinês CDC, resumindo o que aconteceu na China durante as primeiras semanas.

O terceiro estudo descreve um surto a bordo do navio *Diamond Princess* (Mizumoto 2020).

O quarto estudo relata doentes internados em Wuhan com COVID-19 grave e um resultado diagnóstico definido (Zhou 2020).

Numa metanálise da COVID-19 em artigos publicados até 23 de fevereiro, febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%) foram as manifestações clínicas mais prevalentes (Rodrigues-Morales 2020). Numa outra revisão, as percentagens correspondentes foram de 88,5%, 68,6% e 21,9%, respetivamente (Li 2020).

Como mostra a Tabela 1, são evidentes algumas diferenças entre casos graves e não graves. No estudo de Wuhan em doentes com

.

COVID-19 grave, a análise multivariada revelou que uma taxa respiratória de >24 ciclos por minuto na admissão era maior nos não sobreviventes (63% versus 16%). Outros estudos encontraram taxas mais altas de falta de ar e alta temperatura >39,0ºC em doentes mais velhos quando comparados com doentes mais jovens (Lian 2020).

Por outro lado, congestão nasal, diarreia, náuseas ou vómitos ocorreram apenas em pequenas percentagens. Outros sinais de infeção, como edema da garganta, envolvimento das amígdalas, aumento dos gânglios linfáticos ou erupção cutânea eram quase inexistentes. Todos os sintomas são inespecíficos, de modo que o diagnóstico diferencial inclui uma ampla gama de etiologias infeciosas com afeção respiratória que podem não ser distinguidas clinicamente.

Novos achados (anosmia e manifestações atípicas)

Os sintomas do trato respiratório superior, como rinorreia, congestão nasal, espirros e dor de garganta são relativamente incomuns, em contrapartida, estudos recentes reportaram a anosmia e a hiposmia como um sinal precoce, (Luers 2020, Gane 2020). A anosmia isoladamente pode ocorrer frequentemente e tem de ser considerada uma importante apresentação. Um caso da China, 12/38 doentes tiveram manifestações oculares consistentes com conjuntivite, incluindo hiperemia conjuntival, quemose, epífora ou aumento de secreções. Dois doentes testaram PCR positivo de colheitas conjuntivais (Wu 2020).

Outras novas apresentações clínicas e, deveras, intrigantes surgiram na atual pandemia. Foram reportados casos de sintomas não-específicos, especialmente na população envelhecida, substanciando a dependência de testes extensivos na atual pandemia (Nickel 2020). Existem, também, algumas evidências dos efeitos adversos diretos e indiretos do SARS-CoV-2 no coração e especialmente naqueles com doença cardíaca pré-

estabelecida (Bonow 2020). Vários doentes com doenças cardiovasculares têm descrito uma variedade de apresentações cardiovasculares da COVID-19. Nos doentes com apresentação do que parece ser uma síndrome coronário típica, a COVID-19 deveria estar nos diagnósticos diferenciais, mesmo na ausência de febre e tosse (Fried 2020, Inciardi 2020).

Resultados laboratoriais

Os achados laboratoriais mais evidentes no grande estudo de *coorte* da China (Guan 2020) são mostrados na Tabela 2. Na admissão clínica, linfocitopenia estava presente em 83,2% dos doentes, trombocitopenia em 36,2% e leucopenia em 33,7%. Na maioria dos doentes, a proteína C reativa foi elevada a níveis moderados; níveis elevados de alanina aminotransferase e D-dímero forem menos documentados. A maioria dos doentes tem procalcitonina normal na admissão.

Doentes com doença severa tiveram alterações laboratoriais mais proeminentes (incluindo trombocitopenia) que aqueles com doença não-severa. Isto foi também encontrado num estudo retrospetivo de doentes hospitalizados em Wuhan onde a contagem dos linfócitos e leucócitos foi significamente mais baixa nos não-sobreviventes. Nestes, foi também encontrado D-Dímeros, ferritina sérica, troponina I cardíaca de alta sensibilidade, lactato desidrogenase e IL-6 estavam claramente elevadas em comparação aos sobreviventes (Zhou 2020). Em particular, os D-Dímeros pareceram ser um valor prognóstico. No estudo de Wuhan, todos os doentes que sobreviveram tiveram valores baixos de D-Dímero durante a hospitalização, enquanto os níveis dos não-sobreviventes tenderam a aumentar consideravelmente até ao dia 10. Numa análise multivariada, os D-Dímeros > 1 µg/mL mantiveram-se como o único achado laboratorial que foi significativamente associado com as mortes intra-hospitalares, com um *odds ratio* de 18.4 (2.6 – 129. p=0.003).

.

No entanto, os D-Dímeros têm uma associação reportada com a mortalidade em doentes com sépsis. Muitos destes morreram de sépsis no estudo de Wuhan.

Tabela 2. Tabela 2. Percentagem de sintomas na maior *coorte* até o momento (Guan 2020). A gravidade da doença foi classificada de acordo com as diretrizes da American Thoracic Society (Metlay 2019)

Sintomas clínicos	Todos	Doença grave	Doença não grave
Febre,%	88.7	91.9	88.1
Tosse,%	67.8	70.5	67.3
Fadiga,%	38.1	39.9	37.8
Expetoração,%	33.7	35.3	33.4
Dispneia,%	18.7	37.6	15.1
Mialgia ou artralgia,%	14.9	17.3	14.5
Odinofagia,%	13.9	13.3	14.0
Cefaleia,%	13.6	15.0	13.4
Calafrios,%	11.5	15.0	10.8
Náuseas ou vómitos,%	5.0	6.9	4.6
Congestão nasal,%	4.8	3.5	5.1
Diarreia,%	3.8	5.8	3.5
Achados radiológicos			
Anormalidades na radiografia,%	59.1	76.7	54.2
Anormalidades na TC,%	86.2	94.6	84.4
Resultados laboratoriais			
Leucócitos <4.000 por mm^3,%	33.7	61.1	28.1
Linfócitos <1.500 por mm^3,%	83.2	96.1	80.4
Plaquetas <150.000 por mm^3,%	36.2	57.7	31.6
Proteína C reativa ≥ 10 mg/L,%	60.7	81.5	56.4
Lactato desidrogenase sérica ≥ 250 U/L,%	41.0	58.1	37.1
AST > 40 U/L,%	22.2	39.4	18.2
D-dímeros ≥ 0.5 mg/L,%	46.6	59.6	43.2

Além dos D-dímeros, uma metanálise de 341 doentes constatou que os níveis de troponina I cardíaca aumentam significativamente apenas em doentes com COVID-19 grave (Lippi 2020). Resta saber se os níveis de troponina podem ser usados como fator prognóstico. Noutro estudo observacional retrospetivo de 69 doentes com COVID-19 grave, a diminuição dos níveis de interleucina-6 (IL-6) esteve intimamente relacionada à eficácia do tratamento, enquanto que o aumento da IL-6 indicou exacerbação da doença. Os autores concluíram que a mudança dinâmica dos níveis de IL-6 pode ser usada como marcador na monitoração da doença em doentes com COVID-19 grave (Liu 2020).

Existem alguns dados nas consequências imunológicas da COVID-19 de dois estudos retrospetivos de 21 e 44 doentes VIH-negativos com COVID-19, mostrando uma descida significativa das células T CD4+ em quase todos os doentes, com uma descida mais pronunciada para inferior a 200 células T CD4+/µl nos casos severos (Chen 2020, Quin 2020). Existe também uma evidência de um grande estudo no SARS-CoV, mostrando uma linfocitopénia prolongada antes do retorno aos valores normais depois de 5 semanas, com uma média mais baixa de contagem de células T CD4+ de 317 cells/µl (He 2005). Até agora, em contrapartida, ainda permanece desconhecido o seu valor clínico.

Achados radiológicos

Os principais achados na radiografia de tórax e na TC são os de pneumonia atípica. As anormalidades predominantes na TC são opacidade bilateral, periférica e basal predominantemente em vidro fosco, consolidação ou ambas (Pan 2020). Os padrões dos achados radiológicos são descritos com maior detalhe no capítulo Diagnóstico.

.

Casos assintomáticos

Ao considerar os doentes assintomáticos, é importante distinguir aqueles em que a infeção é ainda precoce para causar qualquer sintoma e aqueles que irão manter-se assintomáticos durante toda a infeção. Os doentes assintomáticos podem transmitir o vírus (Bai 2020, Rothe 2020). Num estudo do Norte de Itália a carga viral na colheita nasal entre os assintomáticos e pessoas sintomáticas não diferiram significativamente, sugerindo que têm o mesmo potencial de transmissão do vírus (Cereda 2020). Em qualquer crise numa instituição de cuidados continuados, 13/23 residentes foram testados positivo quando assintomáticos e pré-sintomáticos no dia do teste (Kimball 2020).

Embora os médicos precisem de estar cientes de casos assintomáticos, a verdadeira percentagem daqueles que permaneceram assintomáticos durante o curso da infeção é difícil de avaliar. Provavelmente, os melhores dados obtidos vêm de 3.600 pessoas a bordo do navio *Diamond Princess* (Mizumoto 2020), que se tornaram atores involuntários numa "experiência bem controlada", em que os passageiros e a tripulação compunham uma *coorte* ambientalmente homogénea. Devido a condições higiénicas insuficientes, mais de 700 pessoas foram infetadas enquanto o navio estava em quarentena no porto de Yokohama, no Japão. Após um estudo sistemático, 328 (51,7%) dos primeiros 634 casos confirmados foram assintomáticos. Considerando a variação do período de incubação entre 5,5 e 9,5 dias, os autores calcularam a proporção assintomática verdadeira em 17,9% (Mizumoto 2020).

De um total de 565 cidadãos japoneses evacuados de Wuhan, a proporção assintomática foi estimada em 41,6% (Nishiura 2020). Noutro estudo sobre 55 patentes assintomáticas com SARS-CoV confirmado, a maioria tinha meia-idade e teve contacto próximo com membros da família infetados (Wang 2020).

Os dados dos estudos preliminares indicam que cerca de 20-40% de todos os indivíduos infetados com COVID-19 podem permanecer assintomáticos durante a infeção.

Classificação clínica

Não existe uma classificação clínica amplamente aceite ou válida para a COVID-19. O maior estudo clínico distinguiu casos graves e não graves (Guan 2020), de acordo com as Diretrizes de Diagnóstico e Tratamento para Adultos com Pneumonia Adquirida na Comunidade, publicado pela Sociedade Torácica Americana e Sociedade de Doenças Infeciosas da América (Metlay 2019). Nestas definições validadas, os casos graves incluem um critério principal ou três ou mais critérios *minor*. Os critérios *minor* são frequência respiratória >30 ciclos/min, razão PaO2/FIO2 <250, infiltrados multilobares, confusão/desorientação, urémia, leucopenia, baixa contagem de plaquetas, hipotermia, hipotensão que requer ressuscitação agressiva de fluidos. Os principais critérios incluem choque séptico com necessidade de vasopressores ou insuficiência respiratória que exijam ventilação mecânica.

Alguns autores (Wang 2020) usaram a seguinte classificação, incluindo quatro categorias:

1. Casos leves: os sintomas clínicos leves sem manifestação de pneumonia por meio de resultados imagiológicos

2. Casos comuns: febre e outros sintomas respiratórios com manifestação de pneumonia por meio de resultados imagiológicos

3. Casos graves: atendendo a um dos seguintes itens: dificuldade respiratória, hipoxia (SpO2 ≤ 93%), valores anormais de gasimetria (PaO2 <60mmHg, PaCO2> 50mmHg)

4. Casos críticos: atender a qualquer um dos seguintes itens: Insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica,

.

choque, acompanhada de outra insuficiência orgânica que precise de monitorização e tratamento na UCI.

No relatório do CDC chinês, a estimativa da gravidade da doença usou quase as mesmas categorias (Wu 2020), embora os números 1 e 2 tenham sido combinados. Segundo o relatório, houve 81% de casos leves e moderados, 14% de casos graves e 5% de casos críticos. Existem relatórios preliminares do Instituto Nacional de Saúde de Itália que relatam que cerca de 24,9% de casos graves e 5,0% de casos críticos (Livingston 2020). No entanto, acredita-se que esses números superestimem fortemente os dados da doença visto que o número de casos diagnosticados em Itália é muito baixo.

Conclusão

Estamos a enfrentar um número cada vez maior de casos graves e fatais na atual pandemia. As duas perguntas clínicas mais difíceis, porém, mais frequentes, são: 1. Quantos doentes resultam em ciclos graves ou até fatais de COVID-19? 2. Qual é a verdadeira proporção de infeções assintomáticas?

Taxas de mortalidade de casos

As taxas de fatalidade dos casos (CFR) ou taxas de fatalidade de infeções (IFR) são difíceis de avaliar numa pandemia dinâmica. A CFR pode ser enviesada para cima por subnotificação de casos e para baixo por acompanhamento insuficiente ou resultado desconhecido. Uma tendência de queda também pode indicar melhorias na vigilância epidemiológica. A fatalidade da COVID-19, provavelmente, está superestimada e, em particular, as estimativas iniciais são suscetíveis a incertezas sobre infeções assintomáticas ou subclínicas e vários enviesamentos, incluindo viés na deteção, seleção ou notificação (Niforatos 2020).

Dividindo, apenas, o número de mortes pelo número total de casos confirmados (4 de abril em Itália: 12,3%, Reino Unido 10.3%, Espanha 9.5%, Coreia do Sul 1,8%, Alemanha 1.5%). Este cenário é bem mais complexo e cálculos simples, provavelmente, não refletirão a verdadeira taxa de mortalidade nos países sem considerar 3 outros fatores:

1. As políticas de teste (e capacidades) num país. Se poucas pessoas são testadas (todas as pessoas, só sintomáticos, só com sintomas severos), menor será a taxa de mortalidade.

2. A idade da população. O Japão e Itália têm maiores percentagens de população envelhecida que outros países. E mais importante: só sítios de alto risco (como lares de idosos) são afetados, os casos de morte vão aumentar significativamente. Por exemplo, um surto em Washington levou a 34 mortes de 101 residentes em instalações de cuidados continuados (McMichael 2020) – este é o exato número de casos de morte que a Austrália reportou no país inteiro até 4 de abril, com um número total de casos confirmados de COVID-19 de 5.635.

3. O estado na epidemia. Alguns países tiveram o seu crescimento mais cedo, outros estão ainda dias ou semanas atrás. A taxa de mortalidade só reflete a taxa de infeção de 2-3 semanas à priori.

Num grande estudo retrospetivo de Wuhan, o tempo de instalação da doença até à morte foi de 18.5 dias (IQR 15-22 dias).

O relatório resumido do CDC chinês encontrou uma taxa de mortalidade de 2,3%, representando 1.023 entre 44.672 casos confirmados (Wu 2020). A mortalidade aumentou acentuadamente nos idosos. Nos casos com idade entre 70 e 79 anos, a CFR foi de 8,0% e nos casos com 80 anos ou mais, 14,8%. A CFR também foi elevada entre aqueles com doenças cardiovasculares (10,5%), doenças respiratórias crónicas (6,3%), hipertensão (6,0%) e neoplasias (5,6%). Entre 1.716 trabalhadores

.

de saúde, 14,8% de casos confirmados foram classificados como graves ou críticos e foram observados 5 óbitos.

Uma análise recente mais aprofundada de 48.557 casos e 2.169 mortes no epicentro Wuhan encontrou taxas mais baixas (Wu 2020). Os autores estimaram um risco total de fatalidade em casos sintomáticos (SCFR, a probabilidade de morrer após o desenvolvimento dos sintomas) de apenas 1,4% (0,9-2,1%). Comparados aos de 30 a 59 anos, aqueles com menos de 30 e acima de 59 anos tiveram 0,6 (0,3 a 1,1) e 5,1 (4,2 a 6,1) vezes mais probabilidade de morte após o desenvolvimento de sintomas (Wu 2020). Outros grupos confirmaram estas baixas taxas (Verity 2020).

Novamente, os dados mais válidos parecem vir da *Diamond Princess*. No início de abril, o número total de infetados chegou a 712, e 11 doentes faleceram, levando a uma CFR de 1,5%. No entanto, essa taxa ainda pode aumentar, pois pelo menos 10 doentes estavam em estado grave (Moriarty 2020). Se todos os doentes críticos no último acompanhamento morrerem, isso resultaria numa CFR de 2.9%. Por outro lado, cerca de 75% dos doentes da *Diamond Princess* tinham 60 anos ou mais, muitos deles na faixa dos oitenta anos, no projeto *Diamond Princess* a taxa de mortalidade dos doentes "da idade da população geral" população "geral" poderá ser menor.

Fatores de risco para doença grave

Desde o início da epidemia, a idade avançada foi identificada como um importante fator de risco para a gravidade da doença (Huang 2020, Guan 2020). Em Wuhan, havia uma dependência clara e considerável da idade nos riscos de infeções sintomáticas (suscetibilidade) e resultado (fatalidade), em exponencial por cada caso (Wu 2020). Segundo o Instituto Nacional de Saúde de Itália, uma análise dos primeiros 2.003 casos de mortalidade, a idade média foi de 80,5 anos (IQR 74,3-85,9). Apenas 17 (0,8%)

tinham 49 anos ou menos e 87,7% tinham mais de 70 anos (Livingston 2020). Mais recentemente, outro estudo importante sublinhou a severidade da COVID-19 na população idosa (McMichael 2020). Num surto reportado por King County/Washington, um total de 167 casos confirmados foram observados em 101 residentes (idade mediana de 83 anos) de instalações de cuidados continuados, em 50 trabalhadores saudáveis (HCW, idade mediana de 43anos), e 16 visitantes A taxa de fatalidade dos residentes foi de 33.7% (34 de 101) e 0% dentro HCW.

Além da idade avançada, vários fatores de risco foram avaliados na atual pandemia. No maior estudo clínico realizado até ao momento, algumas comorbilidades como a hipertensão foram identificadas como os principais fatores de risco para doença grave e morte (Tabela 3).

Outros estudos confirmaram uma taxa mais alta para doentes com comorbilidades como hipertensão ou diabetes. No entanto, na análise multivariada de doentes hospitalizados com COVID-19 grave, nenhuma comorbilidade se associou significativamente ao resultado (Zhou 2020).

Noutra *cohort* retrospetiva de 487 doentes com COVID-19 na província de Zhejiang, na China, com dados clínicos detalhados, os casos graves também foram de doentes mais velhos e do sexo masculino. Os casos graves apresentaram maior incidência em: hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e neoplasias; maior incidência nos doentes que tiveram contacto com familiares infetados em comparação à exposição à área epidémica. Numa análise multivariada, a idade avançada, sexo masculino (OR 3,68, IC 95% 1,75–7,75, p = 0,001) e presença de hipertensão arterial (OR 2,71, 95% IC 1,32-5,59, p = 0,007) foram associados de forma independente à doença grave na admissão, não tendo em consideração o período de internamento (Shi 2020). De 1.590 doentes hospitalizados foram maioritariamente

.

da China, depois de ajustar por idade e estado de fumador, DPOC (*hazard ratio* 2.7, 95%CI 1.4-5.0), diabetes (HR 1.6, 95%CI 1.03-2.5), hipertensão (HR 1.6, 95%CI 1.1-2.3) e malignidade (HR 3.5, 95%CI 1.6-7.7) foram importantes fatores de risco (Guan 2020).

Tabela 3. Idade e comorbilidades no trabalho do NEJM (Guan 2020)

	Todas as doenças	Graves	Não graves
Idade > 65	15.1	27.0	12.9
Idade < 50	56.0	41.7	58.7
Não-fumador	85.4	77.9	86.9
Ex-fumador ou Fumador	14.5	22.1	13.1
DPOC,%	1.1	3.5	0.6
Diabetes,%	7.4	16.2	5.7
Hipertensão,%	15.0	23.7	13.4
Cardiopatia coronária,%	2.5	5.8	1.8
Doença cerebrovascular,%	1.4	2.3	1.2
Infeção pela hepatite B,%	2.1	0.6	2.4
Cancro,%	0.9	1.7	0.8
Doença renal crónica,%	0.7	1.7	0.5
Deficiência imunológica,%	0.2	0	0.2

Como mostrado na Tabela 3, houve uma taxa ligeiramente maior de doença grave em doentes fumadores atuais. Uma metanálise de 5 estudos, com 1.399 pacientes, mostrou apenas uma tendência, mas nenhuma associação significativa foi encontrada entre o tabagismo ativo e a gravidade da COVID-19 (Lippi 2020). No entanto, outros autores enfatizaram que os dados atuais não permitem desenhar conclusões firmes relativos à associação da severidade por COVID-19 sem estado de fumador (Berlin 2020).

São necessárias mais pesquisas sobre o efeito deletério das comorbilidades, especialmente no que diz respeito ao sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes partilham a fisiopatologia subjacente do SRA que pode ser a razão clínica. Em particular, a atividade da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é desregulada (aumentada) nas doenças cardiovasculares (Hanff 2020). Como a entrada de células SARS-CoV-2 depende da ACE2 (Hoffmann 2020), níveis aumentados de ACE2 podem incrementar a virulência do SARS-CoV-2 no pulmão e no coração. Um painel interdisciplinar reviu o uso, riscos e benefícios dos inibidores do SRAA (inibidores da ECA e bloqueadores de angiotensina II) na COVID-19. Ponto de situação: Não sabemos o suficiente. Até mais dados serem disponíveis, estes agentes devem ser continuados (Vaduganathan 2020). Mais recentemente, o primeiro estudo clínico indicou que não tem efeitos deletérios dos inibidores SRAA na COVID-19. Entre 42 de 417 doentes admitidos ao Hospital de Shenzhen com terapia anti-hipertensiva, os doentes que receberam estes fármacos tiveram menor taxa de doença severa que os sem terapêutica (5/17 em comparação com 12/25), e uma tendência para valores mais baixos de IL-6 no sangue periférico (Meng 2020).

Sistemas de saúde sobrecarregados

A mortalidade também pode ser maior em situações em que os hospitais não consigam oferecer tratamento intensivo à necessidade de todos os doentes, em particular, o suporte ventilatório. Portanto, a mortalidade também pode estar correlacionada com a carga de cuidados de saúde. Dados preliminares mostram claras disparidades nas taxas de mortalidade entre Wuhan (> 3%), diferentes regiões de Hubei (cerca de 2,9% em média) e nas outras províncias da China (cerca de 0,7% em média). Os autores postularam que isso poderá estar

relacionado ao rápido aumento do número de infeções ao redor do epicentro do surto, o que resultou numa insuficiência de recursos de assistência médica; assim, afetando negativamente os resultados dos doentes em Hubei; (Ji 2020). Outro estudo estimou o risco de morte em Wuhan até 12% no epicentro e em cerca de 1% noutras áreas mais levemente afetadas (Mizumoto 2020).

O pesadelo de recursos insuficientes é atualmente a realidade do Norte de Itália. Em Itália, a 15 de março, os números acumulados de óbitos excederam pela primeira vez os de internamentos em unidades de cuidados intensivos - um sinal claro de um sistema de saúde em colapso. Outros países ou regiões enfrentarão a mesma situação em breve.

Perspetiva

Nos próximos meses, os estudos serológicos fornecerão uma imagem mais clara do número real de doentes assintomáticos e de sintomas incomuns. Mais importante, precisamos de conhecer melhor os fatores de risco para doença grave, a fim de adaptar estratégias de prevenção. A idade avançada não é o único fator de risco. Os mecanismos precisos de como as comorbilidades (e medicação) podem contribuir para um risco aumentado de doença grave devem ser elucidados. Os estudos genéticos e imunológicos devem revelar suscetibilidade e predisposição para cursos severos e leves.

Referências

Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 21. pii: 2762028. PubMed: https://pubmed.gov/32083643. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565

Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking.** Nicotine Tob Res. 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: https://pubmed.gov/32242236. Full-text: https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059

Bonow RO, Fonarow GC, O´Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.** JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: https://pubmed.gov/32219362. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105

Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf. Accessed 27 March 2020.

Chen G, Wu D, Guo W, et al. **Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019.** J Clin Invest. 2020 Mar 27. pii: 137244. PubMed: https://pubmed.gov/32217835. Full-text: https://doi.org/10.1172/JCI137244

Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19.** Circulation. 2020 Apr 3. PubMed: https://pubmed.gov/32243205. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164

Gane SB, Kelly C, Hopkins C. **Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?** Rhinology. 2020 Apr 2. pii: 2449. PubMed: https://pubmed.gov/32240279. Full-text: https://doi.org/10.4193/Rhin20.114

Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis.** Eur Respir J. 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. PubMed: https://pubmed.gov/32217650. Full-text: https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** N Engl J Med. 2020 Feb 28. PubMed: https://pubmed.gov/32109013. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032

Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. **Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System-a Call for Epidemiologic Investigations.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 26. pii: 5811880. PubMed: https://pubmed.gov/32215613. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329

He Z, Zhao C, Dong Q, et al. **Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets.** Int J Infect Dis. 2005 Nov;9(6):323-30. PubMed: https://pubmed.gov/16095942. Full-text: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110876/

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: https://pubmed.gov/32142651. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

.

Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: https://pubmed.gov/31986264. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. **Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763843. PubMed: https://pubmed.gov/32219357. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096

Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: https://pubmed.gov/32109372. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1

Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. **Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 3;69(13):377-381. PubMed: https://pubmed.gov/32240128. Full-text: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1

Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** Ann Intern Med. 2020 Mar 10. pii: 2762808. PubMed: https://pubmed.gov/32150748. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-0504

Li P, Fu JB, Li KF, et al. **Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster.** Int J Infect Dis. 2020 Mar 16. pii: S1201-9712(20)30146-6. PubMed: https://pubmed.gov/32194239. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027

Lian J, Jin X, Hao S, et al. **Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: 5811557. PubMed: https://pubmed.gov/32211844. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242

Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. **Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data.** J Clin Med. 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538. PubMed: https://pubmed.gov/32079150. Full-text: https://doi.org/10.3390/jcm9020538

Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** Eur J Intern Med. 2020 Mar 16. pii: S0953-6205(20)30110-2. PubMed: https://pubmed.gov/32192856. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014

Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. **Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis.** Prog Cardiovasc Dis. 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. PubMed:

https://pubmed.gov/32169400. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001

Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. **The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019.** MedRxiv 2020, https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769

Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** JAMA. 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: https://pubmed.gov/32181795. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344

Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. [**The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?**] Laryngorhinootologie. 2020 Mar 26. PubMed: https://pubmed.gov/32215896. Full-text: https://doi.org/10.1055/a-1095-2344

McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med. 2020 Mar 27. PubMed: https://pubmed.gov/32220208. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412

Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: https://pubmed.gov/32228222. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200

Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. **Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.** Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. PubMed: https://pubmed.gov/31573350. Full-text: https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST

Mizumoto K, Chowell G. **Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 13;26(6). PubMed: https://pubmed.gov/32168464. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2606.200233

Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. **Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020.** Euro Surveill. 2020 Mar;25(10). PubMed: https://pubmed.gov/32183930. Full-text: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180

Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. **Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 23 March 2020. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3

Nickel CH, Bingisser R. **Mimics and chameleons of COVID-19.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 23;150:w20231. PubMed: https://pubmed.gov/32202647. Full-text: https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20231

.

Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. **Covid-19 fatality is likely overestimated.** BMJ. 2020 Mar 20;368:m1113. PubMed: https://pubmed.gov/32198267. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1113

Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. **Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19).** Int J Infect Dis. 2020 Mar 13. pii: S1201-9712(20)30139-9. PubMed: https://pubmed.gov/32179137. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020

Pan F, Ye T, Sun P, et al. **Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.** Radiology. 2020 Feb 13:200370. PubMed: https://pubmed.gov/32053470. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370

Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. **Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures.** Lancet. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. PubMed: https://pubmed.gov/32192580. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6

Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. **Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: 5803306. PubMed: https://pubmed.gov/32161940. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248

Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. **Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** Travel Med Infect Dis. 2020 Mar 13:101623. PubMed: https://pubmed.gov/32179124. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: https://pubmed.gov/32003551. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468

Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: https://pubmed.gov/32105637. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4

Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** Crit Care. 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: https://pubmed.gov/32188484. Full-text: https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7

Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Mar 30. PubMed: https://pubmed.gov/32227760. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760

Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. **Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 30. pii: S1473-3099(20)30243-7. PubMed: https://pubmed.gov/32240634. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7

Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. **Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia.** Sci Rep. 2016 Oct 24;6:35839. PubMed: https://pubmed.gov/27775012. Full-text: https://doi.org/10.1038/srep35839

Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. **Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China.** J Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5807958. PubMed: https://pubmed.gov/32179910. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119

Wu JT, Leung K, Bushman M. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. Nature Medicine. 2020. https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7

Wu P, Duan F, Luo C, et al. **Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China.** JAMA Ophthalmol. 2020 Mar 31. pii: 2764083. PubMed: https://pubmed.gov/32232433. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291

Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** JAMA. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: https://pubmed.gov/32091533. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648

Zhou F, Yu T, Du R, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** Lancet. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. PubMed: https://pubmed.gov/32171076. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

.

7. Tratamento

Christian Hoffmann

O número de pessoas infetadas com SARS-CoV-2 está a aumentar rapidamente. Como até 5% a 10% podem ter um desenvolvimento grave e potencialmente fatal, há uma necessidade urgente de ter medicamentos eficazes. O tempo nesta pandemia é demasiado curto para o desenvolvimento de novos agentes específicos; uma vacina também levará demasiado tempo a surgir. Desta forma, antivirais ou moduladores imunológicos já existentes e com perfis de segurança conhecidos ganharão força como o caminho mais rápido para combater a COVID-19. Os compostos que já foram testados noutras indicações agora têm prioridade, em particular aqueles que demonstraram ser eficazes noutros beta-coronavírus, como a SARS e a MERS.

Muitas sugestões atuais surgiram de modelos animais, linhas celulares ou mesmo modelos de testes virtuais. Embora algumas abordagens tenham pelo menos alguma evidência de benefício clínico, para outras isto permanece altamente especulativo. Um breve olhar na Plataforma Internacional de Registo de Ensaios Clínicos (PIREC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) pode ilustrar os intensos esforços de pesquisa que estão em marcha: a 15 de março, o PIREC listou um total de 392 estudos clínicos sobre a COVID-19, dos quais 181 estavam a recrutar atualmente. Em 5 dias, este número aumentou para 508 (244 recrutamentos). Alguns dias depois, o portal entrou em colapso e deixou de estar acessível fora da OMS, devido ao tráfego pesado (avaliado a 4 de abril)

Várias abordagens terapêuticas muito diferentes estão na linha do tratamento da COVID-19: compostos antivirais que inibem os sistemas enzimáticos, aqueles que inibem a entrada do SARS-

CoV-2 na célula e, finalmente, imunomoduladores que supostamente reduzem a tempestade de citocinas e os danos pulmonares associados observada em casos graves. De notar que, nenhum medicamento é aprovado para a COVID-19. Numa orientação provisória, a OMS declarou a 13 de março que "não há evidências atuais para recomendar qualquer tratamento anti-COVID-19 específico" e que o uso de terapêutica em investigação "deve ser feito sob ensaios controlados, randomizados e com aprovação ética" (OMS 2020).

No entanto, o envolvimento de doentes em ensaios clínicos não será possível em todo o lado. Para estes, este capítulo pode apoiar a tomada de decisões. Os seguintes agentes serão discutidos aqui:

1. Inibidores da síntese viral de RNA

Remdesivir

Lopinavir (e Darunavir)

Favipiravir

Ribavirina

Sofosbuvir

2. Inibidores de entrada antiviral

Camostat

Hidroxicloroquina e Cloroquina

Oseltamivir

Umifenovir

Baricitinibe

3. Imunomoduladores e outras terapias imunológicas

Corticosteróides

Tocilizumab

Siltuximab

Interferões

Imunização passiva

1. Inibidores da síntese viral de RNA

O SARS-CoV-2 é um beta-coronavírus de RNA de cadeia simples. Potenciais alvos são algumas proteínas não estruturais, como a protease, a RNA polimerase e a helicase, mas também proteínas acessórias. Os coronavírus não usam transcriptase reversa. Existe apenas um total de 82% de semelhança genética entre o SARS-CoV e o SARS-CoV-2. No entanto, a homologia genética surpreendentemente alta para uma das enzimas principais, a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), que alcança cerca de 96% (Morse 2020), sugere que substâncias eficazes para a SARS também podem ser eficazes para a COVID-19.

Remdesivir

O remdesivir (RDV) é um análogo de nucleótidos e o pró-fármaco de um nucleósido de adenosina C que se incorpora em cadeias de RNA virais novas, resultando numa terminação prematura. Experiências *in vitro* demonstraram que o remdesivir possui uma ampla atividade anti-CoV inibindo a RdRp em culturas de células epiteliais das vias aéreas, mesmo em concentrações submicromolares (Sheahan 2017). Esta inibição da RdRp também se aplica ao SARS-CoV-2 (Wang 2020). A substância é muito semelhante ao tenofovir alafenamida, outro análogo de nucleótidos usado na terapia do VIH. O remdesivir foi desenvolvido originalmente pela *Gilead Sciences* para o tratamento do vírus Ébola, mas foi posteriormente abandonado, após resultados dececionantes num grande ensaio clínico randomizado (Mulangu 2019). No entanto, o remdesivir está atualmente a ser testado em dois grandes estudos randomizados de fase III em cerca de 1.000 doentes com COVID-19 tanto leve a moderada como grave. Os estudos com recrutamento de doentes na China e em vários países europeus devem ser concluídos até o final de abril de 2020.

.

Da OMS, o remdesivir foi classificado como o candidato mais promissor para o tratamento da COVID-19. Dados experimentais de modelos de ratinhos mostraram uma melhor eficácia profilática e terapêutica no MERS do que uma combinação de lopinavir/ritonavir (ver abaixo) e interferão beta. O remdesivir melhorou a função pulmonar e reduziu a carga viral e os danos pulmonares (Sheahan 2020). O primeiro doente dos EUA com SARS-CoV-2 também melhorou dramaticamente após o tratamento intravenoso com remdesivir (Holshue 2020). A resistência ao remdesivir na SARS foi criada em cultura, mas foi difícil selecionar e aparentemente prejudicar a aptidão viral e a virulência (Agostini 2018). O mesmo é verificado com o vírus da MERS (Cockrell 2016). Modelos animais sugerem que uma infusão única diária de 10 mg/Kg de remdesivir pode ser suficiente para o tratamento; ainda faltam dados farmacocinéticos para humanos. Nos dois grandes estudos de fase III sobre a COVID-19, uma dose inicial de 200 mg é iniciada no dia 1, semelhante aos estudos sobre o Ebola, seguidos por 100 mg por mais 9 dias. A segurança do fármaco parece ser boa. Devido a um aumento exponencial nas solicitações de uso compassivo, este programa está, agora, limitado a mulheres grávidas e crianças com menos de 18 anos de idade. No entanto, a *Gilead* está atualmente num processo de transição de solicitações individuais para programas de acesso expandido (consultar gilead.com). No final de março e após críticas intensas, a *Gilead* retirou a sua designação de medicamento órfão para remdesivir apenas dois dias após obter o estado da FDA. O remdesivir está entre as quatro opções de tratamento testadas no grande estudo da OMS SOLIDARITY (ver abaixo).

Lopinavir e Darunavir

Pensa-se que os dois inibidores da protease do VIH (PI) lopinavir e darunavir inibem a protease 3-quimotripsina-like do coronavírus. Ambos são administrados por via oral. Para atingir níveis no plasma adequados, os dois IPs devem ser potenciados com outro inibidor da protease do VIH chamado ritonavir (geralmente indicado por "/ r": lopinavir/r e darunavir/r). O lopinavir/r foi utilizado em muitos doentes na China no início do surto (Chen 2020). Pelo menos dois estudos de caso-controlo sobre a SARS (Chan 2003, Chu 2004) e um estudo profilático sobre a MERS (Park 2019) indicaram um efeito benéfico, mas as evidências continuam fracas. Todos os estudos foram pequenos e não randomizados. Portanto, continua incerto se todos os fatores prognósticos foram correspondidos adequadamente. No entanto, um pequeno subestudo indicou que a carga viral do SARS-CoV-2 parece diminuir mais rapidamente com o lopinavir do que sem (Chu 2004).

Uma diminuição acentuada foi também observada em casos individuais com COVID-19 tratados com lopinavir/r (Lim 2020, Liu 2020, Wang 2020). No entanto, dada a rápida cinética e a rápida descida da carga viral em doentes em recuperação mesmo sem terapia, os relatos de casos não são muito significativos. Num pequeno estudo realizado em Singapura, o lopinavir não mostrou efeito na depuração do SARS-CoV-2 em zaragatoas nasais (Young 2020). Além disso, o primeiro ensaio clínico randomizado em 199 adultos hospitalizados com COVID-19 grave não demonstrou nenhum benefício clínico com o tratamento com lopinavir/r para além do tratamento padrão (Cao 2020) em doentes que receberam o medicamento 10 a 17 dias após o início da doença. As percentagens de doentes com RNA viral detetável em diferentes momentos foram semelhantes, sugerindo que não existe nenhum efeito discernível na diminuição viral. Embora faltem dados de farmacocinética, parece possível que as

.

concentrações atingidas pela dosagem atual de VIH de lopinavir não ligado a proteínas sejam muito baixas para inibir a replicação viral. Resta ver se os níveis serão suficientes para o tratamento (antecipado) de casos leves ou como profilaxia pós-exposição. Há um estudo retrospetivo com 280 casos em que o início precoce de lopinavir/r e/ou ribavirina mostrou alguns benefícios (Wu 2020). O lopinavir7r será testado no grande ensaio SOLIDARITY.

Para o outro IP do VIH, darunavir, há também comunicados de imprensa sobre os efeitos antivirais em cultura (PR 2020). Na infeção por VIH, o darunavir é mais eficaz que o lopinavir na infeção pelo VIH. No entanto, o fabricante Janssen-Cilag divulgou uma carta à Agência Médica Europeia a 13 de março, salientando que "com base em resultados preliminares e não publicados de uma experiência *in vitro* relatada anteriormente, não é provável que o darunavir tenha atividade significativa contra o SARS-CoV -2 quando administrado na dose segura e eficaz aprovada para o tratamento da infeção pelo HIV-1." Não obstante, um grande estudo (CQ4COV19) com 3.040 participantes foi iniciado a 18 de março em Espanha para o darunavir e está ainda a decorrer (aferido a 4 de abril). Doentes com sintomas leves são tratados com darunavir/ritonavir e cloroquina imediatamente após um teste positivo de SARS-CoV-2.

Espera-se que a caracterização farmacocinética publicada recentemente da estrutura cristalina da principal protéase do SARS-CoV-2 possa levar à criação de inibidores de protease otimizados (Zhang 2020).

Favipiravir

O favipiravir é outro inibidor antiviral amplo da RdRp que foi aprovado para o influenza A e B no Japão e noutros países (Shiraki 2020). O favipiravir é convertido numa forma ativa intracelularmente e reconhecido como um substrato pela RNA

polimerase viral, atuando como um finalizador de cadeia e inibindo, assim, a atividade da RNA polimerase (Delang 2018). Num estudo *in vitro*, este composto não mostrou uma forte atividade contra um SARS-CoV-2 clinicamente isolado. A 14 de fevereiro, no entanto, um comunicado à imprensa com resultados promissores foi divulgado em Shenzhen (PR Favipiravir 2020). Resultados preliminares de um total de 80 doentes mostraram que o favipiravir teve um efeito antiviral mais forte que o lopinavir/ritonavir, tendo sido observados, significativamente, menos efeitos adversos. Outro comunicado de imprensa das autoridades chinesas revelou resultados animadores em 340 doentes com COVID-19 em Wuhan e Shenzhen. Com o favipiravir, os doentes apresentaram períodos mais curtos de febre (2,5 *versus* 4,2 dias), depuração viral mais rápida (4 *versus* 11 dias) e uma melhoria nos achados radiológicos (Bryner 2020). Embora nenhum dado científico esteja disponível até o momento, o favipiravir recebeu uma aprovação de cinco anos na China sob o nome comercial Favilavir® (na Europa: Avigan®).

Um primeiro estudo aleatorizado e aberto (RCT) foi publicado a 26 de março (Chen 2020). Este RCT foi realizado em 3 hospitais da China, comparando o arbidol e o favipiravir em 236 doentes com pneumonia por COVID-19. O desfecho primário foi a taxa de recuperação clínica de 7 dias (recuperação da febre, frequência respiratória, saturação de oxigênio e alívio da tosse). Em doentes COVID-19 "comuns" (não críticos), as taxas de recuperação foram de 56% com arbidol (n = 111) e 71% (n = 98) com favipiravir (p = 0,02), o que foi bem tolerado, exceto por alguns níveis séricos de ácido úrico. No entanto, ainda não está claro se esses resultados impressionantes são confiáveis. Em toda a população do estudo, nenhuma diferença foi evidente. Muitos casos não foram confirmados por PCR. Também houve desequilíbrios entre subgrupos de doentes "comuns".

.

Ribavirina

A ribavirina é um análogo da guanosina e um inibidor da síntese de RNA que foi usado por muitos anos para a infeção pela hepatite C, pensando-se também que iniba a RdRp (Elfiky 2020). Na SARS e na MERS, a ribavirina foi principalmente combinada com lopinavir/ritonavir ou interferão; no entanto, um efeito clínico nunca foi demonstrado (Arabi 2017). A ribivarina está agora disponível genericamente. O seu uso é limitado por efeitos adversos consideráveis, especialmente a anemia.

Sofosbuvir

O sofosbuvir é um inibidor da polimerase que também é usado como agente de ação direta na hepatite C. Geralmente é muito bem tolerado. Estudos de modelagem mostraram que o sofosbuvir também pode inibir a RdRp competindo com nucleótidos fisiológicos pelo local de ligação da RdRp (Elfiky 2020). O sofosbuvir pode ser combinado com IPs do VHC. Entre estes, as combinações antivirais fixas com ledipasvir ou velpatasvir parecem ser particularmente atraentes, pois podem inibir a RdRp e a protease do SARS-CoV-2 (Chen 2020). Estudos estão planeados, mas ainda não estão oficialmente registados.

2. Inibidores de entrada antiviral

A maioria dos coronavírus liga-se aos receptores celulares pela proteína spike (S). Dentro de algumas semanas, vários grupos terão elucidado a entrada do SARS-CoV-2 na célula alvo (Hoffmann 2020, Zhou 2020). De forma semelhante ao SARS-CoV, o SARS-CoV-2 usa a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) como um recetor-chave, uma proteína de superfície encontrada em vários órgãos e nas células epiteliais alveolares AT2 do pulmão. A afinidade para este recetor ECA2 parece ser maior com o SARS-CoV-2 do que com outros coronavírus. A hipótese de que

os inibidores da ECA promovem cursos graves da COVID-19 por meio do aumento da expressão do receptor ECA2 permanece não comprovada (Hanff 2020). No maior estudo até agora de 1.099 doentes com COVID-19, a hipertensão foi associada a um maior risco (24% *versus* 13%) de desenvolvimento grave da doença (Guan 2020). No entanto, a comedicação não foi registada neste estudo, e várias sociedades médicas desaconselham explicitamente a interrupção dos inibidores da ECA (ESH 2020). Para além disso, a ligação do SARS-CoV-2 à ECA2 parece levar a um desequilíbrio no sistema RAS. Estudos em animais mostraram que este desequilíbrio pode até ser influenciado favoravelmente pelos inibidores da ECA no curso da pneumonia (Gurwitz 2020, Sun 2020). A plausibilidade biológica dos efeitos salutares dos inibidores do SRAA é intrigante e vários estudos para iniciar o losartan em doentes com COVID-19 estão atualmente a ser planeados. O primeiro estudo clínico indicou pelo menos nenhum efeito deletério dos inibidores do RAAS na COVID-19 (ver acima, Meng 2020).

Camostat

Além da ligação ao recetor ECA2, o *priming* ou a clivagem da proteína spike também são necessários para a entrada viral, permitindo a fusão das membranas viral e celular. O SARS-CoV-2 utiliza a protease transmembranar celular de serina 2 (TMPRSS2). Os compostos que inibem esta protease podem, portanto, inibir a entrada viral (Kawase 2012). O inibidor da TMPRSS2 camostat, aprovado no Japão para o tratamento de pancreatite crónica (nome comercial: Foipan®), parece bloquear a entrada celular do vírus SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020). Os dados clínicos estão pendentes.

Hidroxicloroquina (HCQ) e Cloroquina (CQ)

A cloroquina é usada para a prevenção e tratamento da malária e é eficaz como agente anti-inflamatório para a artrite reumatóide e lúpus eritematoso. O potencial efeito antiviral é devido a um aumento no valor do pH endossómico, que interrompe a fusão célula-vírus. A glicosilação dos recetores celulares do SARS-CoV também é alterada (Savarino 2003, Vincent 2005, Yan 2013). Na infeção por SARS-CoV-2, a cloroquina também pode inibir as etapas pós-entrada (Wang 2020). Além do efeito antiviral, os efeitos anti-inflamatórios também podem ser benéficos na pneumonia por COVID-19. Um artigo de consenso chinês de 12 de março recomendou a cloroquina para doentes com pneumonia leve e grave (EC 2020). Vários estudos estão planeados, incluindo como tratamento e profilaxia, inclusive um estudo espanhol com 3.040 doentes e profissionais de saúde.

A hidroxicloroquina pode ser mais eficaz que a cloroquina (Yao 2020); para além de ser mais bem tolerada. De acordo com dados *in vitro*, a hidroxicloroquina é recomendada numa dose de carga de 400 mg duas vezes ao dia, seguida de terapia de manutenção de 200 mg duas vezes ao dia (Yao 2020). Uma mini-revisão afirmou que "resultados de mais de 100 doentes" mostraram que o fosfato de cloroquina seria capaz de aliviar e diminuir o curso da doença (Gao 2020). Até ao momento, dados clínicos válidos não estão disponíveis e outros especialistas levantaram dúvidas consideráveis (Touret 2020). Um benefício da cloroquina seria o primeiro sinal positivo, após décadas e centenas de estudos realizados sem sucesso num grande número de doenças virais agudas. Também existem especialistas que têm argumentado que o CQ/HCQ pode não apenas ser inútil, mas até prejudicial, como foi observado para a infeção pelo vírus Chikuyunga, que pode ser explicada por um atraso na resposta imune adaptativa (Guastalegname 2020).

A 17 de março, um relatório preliminar de Marselha, França (Gautret 2020) pareceu mostrar algum benefício num pequeno estudo não randomizado em 36 doentes. Doentes que recusaram o tratamento ou tinham critérios de exclusão serviram como controlo. No dia 6, 70% estavam curados virologicamente (100% quando a azitromicina foi adicionada), conforme avaliado por zaragatoas nasofaríngeas, em comparação com 13% no grupo de controlo. No entanto, várias questões metodológicas levantaram dúvidas sobre a validade dos dados. Um pequeno estudo randomizado da China com 30 doentes não demonstrou nenhum benefício clínico ou virológico (Chen 2020). As precauções para a hidroxicloroquina incluem QTc> 500 mseg e várias doenças como miastenia gravis, epilepsia etc.

Oseltamivir

O oseltamivir (Tamiflu®) é um inibidor da neuraminidase que também é aprovado para o tratamento e profilaxia do influenza em muitos países. Tal como o lopinavir, o oseltamivir tem sido amplamente utilizado para o atual surto na China (Guan 2020). O seu início parece ser crucial imediatamente após o início dos sintomas. O oseltamivir é mais indicado para acompanhar a coinfeção por influenza, que tem sido bastante comum em doentes com MERS em cerca de 30% (Bleibtreu 2018). Não há dados válidos para a COVID-19. É mais do que questionável se existe um efeito direto em doentes influenza negativos com pneumonia por COVID-19. O SARS-CoV-2 não requer neuramidases para entrar nas células alvo.

Umifenovir

O umifenovir (Arbidol®) é um medicamento antiviral de largo espetro, aprovado como inibidor de fusão de membranas na Rússia e na China para a profilaxia e tratamento da gripe. As *guidelines* chinesas recomendam o unifenovir para a COVID-19, de

.

acordo com um comunicado de imprensa chinês, este é capaz de inibir a replicação do SARS-CoV-2 em baixas concentrações de 10 a 30 μM (PR 2020).

Num pequeno estudo retrospetivo e não controlado em casos leves a moderados de COVID-19, 16 doentes tratados com umifenovir oral 200 mg TID e lopinavir/r foram comparados com 17 doentes que receberam lopinavir/r em monoterapia durante 5 a 21 dias (Deng 2020). No dia 7 (dia 14), no grupo de combinação, as amostras nasofaríngeas do SARS-CoV-2 tornaram-se negativas em 75% (94%), em comparação com 35% (53%) com lopinavir/r em monoterapia. As tomografias computadorizadas do tórax apresentavam melhorias em 69% *versus* 29%, respetivamente. No entanto, uma explicação clara para esse benefício notável não foi fornecida.

Baricitinibe

O baricitinibe (Olumiant®) é um inibidor da cinase associada à Janus (JAK) aprovado para a artrite reumatóide. Através de algoritmos de testes virtuais, o baricitinibe foi identificado como uma substância que pode inibir a endocitose mediada pela ECA2 (Stebbing 2020). Tal como outros inibidores da JAK, como o fedratinib ou o ruxolitinib, a inibição da sinalização também pode reduzir os efeitos dos níveis aumentados de citocinas que são frequentemente observados em doentes com COVID-19. Há alguma evidência de que o baricitinibe poderá ser o agente ideal neste grupo (Richardson 2020). Os estudos ainda não estão registados (a partir de 25 de março).

3. Imunomoduladores e outras terapias imunológicas

Enquanto os medicamentos antivirais têm maior probabilidade de prevenir que casos leves de COVID-19 se tornem graves, estratégias adjuvantes serão particularmente necessárias para os casos graves. As infeções por coronavírus podem induzir respostas imunológicas do hospedeiro excessivas, aberrantes e em última instância ineficazes associadas a danos pulmonares graves (Channappanavar 2017). De forma semelhante à SARS e à MERS, alguns doentes com COVID-19 desenvolvem síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), frequentemente associada a uma tempestade de citocinas (Mehta 2020). Isto é caracterizado por concentrações plasmáticas aumentadas de várias interleucinas, quimiocinas e proteínas inflamatórias.

Várias terapias específicas do hospedeiro visam limitar o enorme dano causado pela desregulação das reações pró-inflamatórias de citocinas e quimiocinas (Zumla 2020). Imunossupressores, agentes bloqueadores da interleucina-1, como anakinra ou inibidores da JAK-2, também são uma opção (Mehta 2020). Estas terapias podem atuar potencialmente em sinergia quando combinadas com antivirais. Vários medicamentos comercializados são discutidos, incluindo aqueles para baixar o colesterol, para a diabetes, a artrite, a epilepsia e o cancro, mas também os antibióticos. Pensa-se que estes modulam a autofagia, promovem outros mecanismos efetores imunológicos e a produção de peptídeos antimicrobianos. No entanto, dados clínicos estão pendentes para a maioria das estratégias.

Corticosteróides

Os corticosteróides são frequentemente usados, especialmente em casos graves. No maior estudo de coorte não controlado até à data de 1.099 doentes com COVID-19, um total de 19% foram

.

tratados com corticosteróides, em casos graves quase metade de todos os pacientes (Guan 2020). No entanto, de acordo com as *guidelines* atuais da OMS, os esteróides não são recomendados fora dos ensaios clínicos.

Uma revisão sistemática de vários estudos observacionais da SARS (Stockman 2006) não produziu benefícios e vários efeitos adversos (necrose avascular, psicose, diabetes). No entanto, o uso de corticosteróides na COVID-19 ainda é muito controverso (Russell 2020, Shang 2020). Num estudo retrospetivo de 401 doentes com SARS, verificou-se que doses baixas reduzem a mortalidade e são capazes de encurtar o tempo de hospitalização de doentes críticos, sem causar infeção secundária e/ou outras complicações (Chen, 2006).

Num outro estudo retrospetivo envolvendo um total de 201 doentes com COVID-19, a metilprednisolona reduziu a mortalidade em doentes com SDRA (Wu 2020). Por outro lado, há fortes evidências de uma depuração viral tardia (Ling 2020), o que também foi observado com a SARS (Stockman 2006). Numa declaração de consenso da Sociedade Torácica Chinesa a 8 de fevereiro, os corticosteróides devem ser usados apenas com precaução, após cuidadosa consideração, em doses baixas (≤ 0,5-1 mg/Kg de metilprednisolona ou equivalente por dia) e, por último, mas não menos importante, numa duração o mais curta possível (≤ 7 dias) (Zhao 2020).

Tocilizumab

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o recetor da interleucina-6. O tocilizumab (RoActemra® ou Actemra®) é usado para a artrite reumatóide e tem um bom perfil de segurança. Pelo menos um estudo retrospetivo não controlado foi publicado, mostrando resultados encorajadores em 20 doente com COVID-19 grave e níveis elevados de IL-6 (Xu 2020). A dose inicial deve ser de 4-8 mg/Kg, com a dose

recomendada de 400 mg (infusão por mais de 1 hora). Ensaios controlados estão a decorrer, assim como para o sarilumab (Kevzara®), outro antagonista do recetor de IL-6. Não há dúvida de que o tocilizumab deve ser reservado para doentes graves que não responderam a outras terapias.

Siltuximab

O siltuximab (Sylvant®) é outro agente anti-IL-6. No entanto, este anticorpo monoclonal quimérico tem como alvo a interleucina-6 diretamente e não o recetor. O siltuximab foi aprovado para a doença de Castleman multicêntrica idiopática. Os primeiros resultados de um teste piloto em Itália ("teste SISCO") mostraram resultados encorajadores, mas ainda não foram publicados.

Interferões

Em doentes com MERS, os estudos com interferão foram dececionantes. Apesar dos impressionantes efeitos antivirais em culturas (Falzarano 2013), nenhum benefício convincente foi demonstrado em estudos clínicos em combinação com ribavirina (Omrani 2014, Shalhoub 2015, Arabi 2019). No entanto, a inalação de interferão é ainda recomendada como uma opção nas *guidelines* de tratamento chinesas.

Imunização passiva

Uma meta-análise de estudos observacionais sobre imunoterapia passiva para a SARS e a gripe grave indica uma diminuição na mortalidade, mas os estudos eram geralmente de baixa ou muito baixa qualidade e careciam de grupos de controlo (Mair-Jenkins 2015). Na MERS, foram discutidos plasma convalescente fresco congelado ou imunoglobulina de doentes recuperados (Zumla 2015, Arabi 2017). Doentes com SARS recuperados desenvolvem

uma resposta de anticorpos neutralizantes contra a proteína *spike* viral (Liu 2006). Dados preliminares indicam que esta resposta também se estende ao SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020), mas o efeito no SARS-CoV-2 foi um pouco mais fraco. Outros argumentaram que o soro convalescente humano poderia ser uma opção para a prevenção e tratamento da doença COVID-19 rapidamente disponível quando houver um número suficiente de pessoas que recuperaram e que possam doar soro contendo imunoglobulinas (Casadevall 2020).

Numa série de casos preliminares não controlados de 5 doentes graves com COVID-19 e SDRA, a administração de plasma convalescente com o anticorpo neutralizante foi procedida por uma melhoria do seu estado clínico (Shen 2020). Todos os cinco doentes estavam sob ventilação mecânica no momento do tratamento e todos receberam agentes antivirais e metilprednisolona. A 26 de março, a FDA aprovou o uso de plasma de doentes recuperados para tratar pessoas gravemente doentes com COVID-19 (Tanne 2020). Este método foi usado no passado para tratar doenças como a poliomielite, o sarampo ou mesmo a epidemia da gripe de 1918.

Outras abordagens imunomoduladoras e outras abordagens em teste clínico incluem o bevacizumab, a brilacidina, a ciclosporina, o fedratinibe (Wu 2020), o fingolimod, a lenadilomida e o talidomida, o sildenafil, a teicoplanina (Baron 2020), anticorpos monoclonais (Shanmugaraj 2020) e muitos mais. Abordagens de terapia celular também estão a ser discutidas. No entanto, não há dúvida de que estas estratégias ainda estão longe do amplo uso clínico.

Perspetiva

Espera-se que os sistemas de saúde locais possam suportar o surto atual e que, pelo menos, algumas das opções apresentadas nesta visão geral apresentem resultados positivos ao longo do tempo. Também é importante que nesta situação difícil, apesar da grande pressão, os princípios básicos do desenvolvimento e pesquisa de medicamentos, incluindo o reaproveitamento, não sejam abandonados.

Quatro opções diferentes, nomeadamente, o lopinavir/r, isoladamente e em combinação com interferão, remdesivir e (hidroxi)cloroquina, serão testadas no estudo SOLIDARITY lançado a 18 de março pela OMS. Os resultados deste ensaio pragmático de larga escala irão gerar os dados robustos de que precisamos, para mostrar quais os tratamentos que são mais eficazes (Sayburn 2020).

Então, nos tempos sombrios atuais, quais são as melhores opções para oferecer aos doentes? Atualmente, não há evidências de ensaios clínicos controlados que recomendem um tratamento específico para a infeção pelo coronavírus SARS-CoV-2. Uma *task force* de diversos grupos de médicos belgas desenvolveu "*Gudelines* provisórias para doentes com suspeita/confirmação de COVID-19 na Bélgica" que foram publicadas a 24 de março. Também se referem a outras *Guidelines* provisórias, como mostra a Tabela 1.

Prevemos que, dentro de meses, abanemos a cabeça em descrença a essas recomendações, mas isso não é motivo para permanecer inativo hoje. A tarefa da medicina é oferecer o melhor tratamento conhecido num determinado momento. Atualmente, o melhor tratamento é o de suporte à insuficiência respiratória e esperar que alguns dos medicamentos mencionados acima tenham um benefício marginal. Mesmo um

.

benefício marginal pode ajudar os doentes *in extremis* a superar a divisão entre vida e morte.

Tabela 1. *Guidelines* preliminares para a COVID-19 em diferentes países, de acordo com a gravidade da doença (https://epidemio.wiv-isp.be)

Gravidade da doença	Itália (Protocolo de Lombardia)	França	Holanda	Bélgica
Leve a moderada, sem fatores de risco	Não	Não	Não	Não
Leve a moderada, com fatores de risco	LPV/r + (H)CQ durante 5-7 dias	Considerar LPV/r, duração depende da carga viral	Considerar CQ durante 5 dias	Considerar HCQ 400 BID, depois 200 mg BID durante 4 dias
Grave	RDV + (H)CQ durante 5-20 dias	RDV, duração depende da carga viral	CQ (600 mg, depois 300 mg) durante 5 days	HCQ 400 BID, depois 200 mg BID durante 4 days
Grave, 2nda linha	LPV/r com CQ	Não	LPV/r durante 10-14 dias	LPV/r durante 14 dias
Crítico	RDV + (H)CQ duranye 5-20 dias	RDV, duração depende da carga viral	RDV durante 10 days + CQ durante 5 days	RDV
Crítico, 2nda linha	LPV/r com CQ	LPV/r		HCQ (TOC dentro de RCTs)

RDV Remdesivir, LPV/r Lopinavir/ritonavir, (H)CQ (Hidroxi)cloroquina, TOC tocilizumab. Fatores de risco: idade> 65 anos e/ou disfunção de orgão subjacente (pulmão, coração, fígado), diabetes, DCV, DPOC, hipertensão.

Referências

Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. **Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease.** mBio. 2018 Mar 6;9(2). pii: mBio.00221-18. PubMed: https://pubmed.gov/29511076. Full-text: https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18

Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. **Middle East Respiratory Syndrome.** N Engl J Med. 2017 Feb 9;376(6):584-594. PubMed: https://pubmed.gov/28177862. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMsr1408795

Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. **Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study.** Clin Infect Dis. 2019 Jun 25. pii: 5523209. PubMed: https://pubmed.gov/31925415. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciz544

Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. **Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19?** Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 13:105944. PubMed: https://pubmed.gov/32179150. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944

Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers.** JAMA Cardiol. 2020 Apr 3. pii: 2764299. PubMed: https://pubmed.gov/32242890. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282

Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, et al. **Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016.** BMC Infect Dis. 2018 Jul 16;18(1):331. PubMed: https://pubmed.gov/30012113. Full-text: https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5

Bryner J. **Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19.** www.Livescience.com

Cao B, Wang Y, Wen D, et al. **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Mar 18. PubMed: https://pubmed.gov/32187464. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282

Casadevall A, Pirofski LA. **The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest.** 2020 Mar 13. pii: 138003. PubMed: https://pubmed.gov/32167489. Full-text: https://doi.org/10.1172/JCI138003

Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study.** Hong Kong Med J. 2003 Dec;9(6):399-406 PubMed: https://pubmed.gov/14660806. Full-text: https://www.hkmj.org/PubMeds/v9n6/399.htm

.

Channappanavar R, Perlman S. **Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology.** Semin Immunopathol. 2017 Jul;39(5):529-539. PubMed: https://pubmed.gov/28466096. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x

Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** Posted March 27, medRxiv 2020.03.17.20037432; https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432

Chen J, Danping L, Liu L, et al. **A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19.** J Zhejiang University. March 2020

Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: https://pubmed.gov/32007143. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7

Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience.** Chest. 2006 Jun;129(6):1441-52. PubMed: https://pubmed.gov/16778260. Full-text: https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1441

Chen YW, Yiu CB, Wong KY. **Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL (pro)) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates.** F1000Res. 2020 Feb 21;9:129. PubMed: https://pubmed.gov/32194944. Full-text: https://doi.org/10.12688/f1000research.22457.1

Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. **Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings.** Thorax. 2004 Mar;59(3):252-6. PubMed: https://pubmed.gov/14985565. Full-text: https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658

Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, et al. **A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome.** Nat Microbiol. 2016 Nov 28;2:16226. PubMed: https://pubmed.gov/27892925. Full-text: https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.226

Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. **Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses.** Antiviral Res. 2018 May;153:85-94. PubMed: https://pubmed.gov/29524445. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003

Deng L, Li C, Zeng Q, et al. **Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study.** J Infect. 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30113-4. PubMed: https://pubmed.gov/32171872. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002

EC. **Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia.** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020 Mar 12;43(3):185-188.

Elfiky AA. **Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19.** Life Sci. 2020 May 1;248:117477. PubMed: https://pubmed.gov/32119961. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477

ESH. **European Society of Hypertension:** www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/

Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. **Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques.** Nat Med. 2013 Oct;19(10):1313-7. PubMed: https://pubmed.gov/24013700. Full-text: https://doi.org/10.1038/nm.3362

Gao J, Tian Z, Yang X. **Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.** Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):72-73. PubMed: https://pubmed.gov/32074550. Full-text: https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047

Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. PubMed: https://pubmed.gov/32205204. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** N Engl J Med. 2020 Feb 28. PubMed: https://pubmed.gov/32109013. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032

Guastalegname M, Vallone A. **Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment?** Clin Infect Dis. 2020 Mar 24. pii: 5811416. PubMed: https://pubmed.gov/32211771. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa321

Gurwitz D. **Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics.** Drug Dev Res. 2020 Mar 4. PubMed: https://pubmed.gov/32129518. Full-text: https://doi.org/10.1002/ddr.21656

Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. **Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System-a Call for Epidemiologic Investigations.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 26. pii: 5811880. PubMed: https://pubmed.gov/32215613. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. **The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells.** 2020. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1

.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: https://pubmed.gov/32142651. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):929-936. PubMed: https://pubmed.gov/32004427. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191

Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: https://pubmed.gov/32109372. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1

Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. **Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry.** J Virol. 2012 Jun;86(12):6537-45. PubMed: https://pubmed.gov/22496216. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12

Kim AH, Sparks JA, Liew JW. **A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19.** Ann Intern Med 2020. DOI: https://doi.org/10.7326/M20-1223

Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. **Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR.** J Korean Med Sci. 2020 Feb 17;35(6):e79. PubMed: https://pubmed.gov/32056407. Full-text: https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79

Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. **Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients.** Chin Med J (Engl). 2020 Feb 28. PubMed: https://pubmed.gov/32118639. Full-text: https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774

Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. **Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression.** Int J Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30132-6. PubMed: https://pubmed.gov/32173576. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013

Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: https://pubmed.gov/25030060. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396

McKee S. **Positive early data from siltuximab COVID-19 trial.** 2nd April 2020. http://www.pharmatimes.com/news/positive_early_data_from_siltuximab_covid-19_trial_1334145

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** Lancet. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30628-0. PubMed: https://pubmed.gov/32192578. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0

Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: https://pubmed.gov/32228222. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200

Mihai C, Dobrota R, Schroder M, et al. **COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD.** Ann Rheum Dis. 2020 Apr 2. pii: annrheumdis-2020-217442. PubMed: https://pubmed.gov/32241792. Full-text: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442

Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. **Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV.** Chembiochem. 2020 Mar 2;21(5):730-738. PubMed: https://pubmed.gov/32022370. Full-text: https://doi.org/10.1002/cbic.202000047

Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: https://pubmed.gov/31774950. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993

Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. **Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2014 Nov;14(11):1090-1095. PubMed: https://pubmed.gov/25278221. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X

Park SY, Lee JS, Son JS, et al. **Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers.** J Hosp Infect. 2019 Jan;101(1):42-46. PubMed: https://pubmed.gov/30240813. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005

PR Press release. **Favipiravir**. https://www.chinadaily.com.cn/a/202002/17/WS5e49efc2a310128217277fa3.html

PR. Press release. **Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus.** www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html (accessed February 21, 2020).

Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. **Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):e30-

.

e31. PubMed: https://pubmed.gov/32032529. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4

Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):473-475. PubMed: https://pubmed.gov/32043983. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2

Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. **Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?** Lancet Infect Dis. 2003 Nov;3(11):722-7. PubMed: https://pubmed.gov/14592603. Full-text: https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5

Sayburn A. **Covid-19: trials of four potential treatments to generate "robust data" of what works.** BMJ. 2020 Mar 24;368:m1206. PubMed: https://pubmed.gov/32209549. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1206

Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. **IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study.** J Antimicrob Chemother. 2015 Jul;70(7):2129-32. PubMed: https://pubmed.gov/25900158. Full-text: https://doi.org/10.1093/jac/dkv085

Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. **On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia.** Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):683-684. PubMed: https://pubmed.gov/32122468. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5

Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. **Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19).** Asian Pac J Allergy Immunol. 2020 Mar;38(1):10-18. PubMed: https://pubmed.gov/32134278. Full-text: https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773

Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. **Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses.** Sci Transl Med. 2017 Jun 28;9(396). pii: 9/396/eaal3653. PubMed: https://pubmed.gov/28659436. Full-text: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653

Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. **Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.** Nat Commun. 2020 Jan 10;11(1):222. PubMed: https://pubmed.gov/31924756. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6

Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. **Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma.** JAMA. 2020 Mar 27. pii: 2763983. PubMed: https://pubmed.gov/32219428. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783

Shiraki K, Daikoku T. **Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections.** Pharmacol Ther. 2020 Feb 22:107512.

PubMed: https://pubmed.gov/32097670. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512

Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. **COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.** Lancet Infect Dis. 2020 Feb 27. pii: S1473-3099(20)30132-8. PubMed: https://pubmed.gov/32113509. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8

Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. **SARS: systematic review of treatment effects.** PLoS Med. 2006 Sep;3(9):e343. PubMed: https://pubmed.gov/16968120. Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343

Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. **[Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia].** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 12;43(3):219-222. PubMed: https://pubmed.gov/32164092. Full-text: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016

Tanne JH. **Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients.** BMJ. 2020 Mar 26;368:m1256. PubMed: https://pubmed.gov/32217555. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1256

Touret F, de Lamballerie X. **Of chloroquine and COVID-19.** Antiviral Res. 2020 Mar 5;177:104762. PubMed: https://pubmed.gov/32147496. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762

Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19.** NEJM, March 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760. Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsr2005760

Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. **Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread.** Virol J. 2005 Aug 22;2:69. PubMed: https://pubmed.gov/16115318. Full-text: https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69

Wang M, Cao R, Zhang L, et al. **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271. PubMed: https://pubmed.gov/32020029. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0

Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. **Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment.** Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):64-68. PubMed: https://pubmed.gov/32037389. Full-text: https://doi.org/10.5582/bst.2020.01030

WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.** March 13 https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected

.

Wu C, Chen X, Cai Y, et al. **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.** JAMA Intern Med. 2020 Mar 13. pii: 2763184. PubMed: https://pubmed.gov/32167524. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994

Wu D, Yang XO. **TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 11. pii: S1684-1182(20)30065-7. PubMed: https://pubmed.gov/32205092. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005

Wu J, Li W, Shi X, et al. **Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19).** J Intern Med. 2020 Mar 27. PubMed: https://pubmed.gov/32220033. Full-text: https://doi.org/10.1111/joim.13063

Xu X, Han M, Li T. **Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab.** chinaXiv:202003.00026v1

Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. **Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model.** Cell Res. 2013 Feb;23(2):300-2. PubMed: https://pubmed.gov/23208422. Full-text: https://doi.org/10.1038/cr.2012.165

Yao X, Ye F, Zhang M, et al. **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: 5801998. PubMed: https://pubmed.gov/32150618. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237

Yazdany J, Kim AH. **Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know.** Ann Intern Med. 2020. Full-text: https://annals.org/aim/fullarticle/2764199/use-hydroxychloroquine-chloroquine-during-covid-19-pandemic-what-every-clinician

Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** JAMA. 2020 Mar 3. pii: 2762688. PubMed: https://pubmed.gov/32125362. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204

Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors.** Science. 2020 Mar 20. pii: science.abb3405. PubMed: https://pubmed.gov/32198291. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb3405

Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. **Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia.** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020 Mar 12;43(3):183-184. Full-text: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: https://pubmed.gov/32015507. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et al. **Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndrome coronavirus infections.** Int J Infect Dis. 2015 Nov;40:71-4. PubMed: https://pubmed.gov/26365771. Full-text: https://doi.org/S1201-9712(15)00215-5

Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. **Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option.** Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. PubMed: https://pubmed.gov/32035018. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6

.

8. COVID-19 grave

Este capítulo sobre COVID-19 grave no hospital / UTI ainda está em construção. Por enquanto, veja as seguintes recomendações.

Checklists para hospitais

European Centre for Disease Prevention and Control. **Checklist for hospitals preparing for the reception and care of coronavirus 2019 (COVID-19) patients.** ECDC: Stockholm; 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-checklist-hospitals-preparing-reception-care-coronavirus-patients.pdf

Adimissão de doentes na UCI

Swiss Society Of Intensive Care Medicine. **Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs).** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 24;150:w20227. Full-text: https://doi.org/10.4414/smw.2020.20227

Gestão de doentes críticos

Excelente atualização detalhada para anestesiologistas e os que trabalham nos cuidados intensivos:

Thomas-Ruddel D, Winning J, Dickmann P, et al. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020.** Anaesthesist. 2020 Mar 24. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00101-020-00760-3

Recomendações práticas detalhadas baseadas em experiências em Itália. Elementos-Chave de coordenação clínica, gestão dos ventiladores, do equipamento de proteção pessoal e aspetos não técnicos:

Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I, et al. **The Italian COVID-19 outbreak: experiences and recommendations from clinical practice**. Anaesthesia. 2020 Mar 27. Abstract: https://pubmed.gov/32221973. Fulltext: https://doi.org/10.1111/anae.15049

.

Breves recomendações sobre as opções terapêuticas para o Síndrome de Dificuldade Respiratória Agudo:

Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. **Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19.** Lancet Respir Med. 2020 Mar 20. pii: S2213-2600(20)30127-2. Abstract: https://pubmed.gov/32203709. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2

Breves recomendações, feitas pela Campanha Sobreviver à Sépsis

Poston JT, Patel BK, Davis AM. **Management of Critically Ill Adults With COVID-19.** JAMA. 2020 Mar 26. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914

Recomendações pragmáticas de Itália sobre ventilação mecânica e tratamento da sépsis: https://www.esicm.org/blog

Entubação endotraqueal, gestão das vias aéreas e segurança do operador

Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. **Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19**. Anaesthesia. 2020 Mar 27. Abstract: https://pubmed.gov/32221970. Full-text: https://doi.org/10.1111/anae.15054

Luo M, Cao S, Wei L, et al. **Precautions for Intubating Patients with COVID-19.** Anesthesiology. 2020 Mar 19. Abstract: https://pubmed.gov/32195703. Full-text: https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003288

Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. **Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong.** Lancet Respir Med. 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30084-9. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9

Triagem para tratamento em cuidados intensivos

Swiss Academy Of Medical Sciences. **COVID-19 pandemic: triage for intensive-care treatment under resource scarcity.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 24;150:w20229. Abstract: https://pubmed.gov/32208495. https://doi.org/10.4414/smw.2020.20229

Procedimentos

Recomendações pragmáticas do tratamento médico no departamento de radiologia

An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** Diagn Interv Radiol. 2020 Mar 25. Abstract: https://pubmed.gov/32209526.
Full-text: https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167

Breve fluxo de trabalho na prevenção da tansmissão do SARS-CoV-2 no centro de endoscopia

Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang H, Zhao Q. **Suggestions for infection prevention and control in digestive endoscopy during current 2019-nCoV pneumonia outbreak in Wuhan, Hubei province, China**. Endoscopy. 2020 Apr;52(4):312-314. PubMed: https://pubmed.gov/32212122. Full-text: https://doi.org/10.1055/a-1128-4313

Como fazer uma traqueostomia

Tay JK, Koo ML, Loh WS. **Surgical Considerations for Tracheostomy During the COVID-19 PandemicLessons Learned From the Severe Acute Respiratory Syndrome Outbreak**. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. Published online March 31, 2020.
https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0764

Recomendações para a realização de autópsias

Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. **Autopsy in suspected COVID-19 cases.** J Clin Pathol. 2020 Mar 20. pii: jclinpath-2020-206522. Abstract: https://pubmed.gov/32198191.
Full-text: https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522

European Centre for Disease Prevention and Control. **Considerations related to the safe handling of bodies of deceased persons with suspected or confirmed COVID-19.** Stockholm: ECDC; 2020.
https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-safe-handling-of-bodies-or-persons-dying-from-COVID19.pdf

.

9. Comorbilidades

Um capítulo sobre comorbilidades estará disponível em breve. Por enquanto, clique nas hiperligações para ler os seguintes artigos.

Doenças Cardiovasculares e Diabetes

Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers**. JAMA Cardiol. 2020 Apr 3. pii: 2764299. PubMed: https://pubmed.gov/32242890. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282

Bonow RO, Fonarow GC, O´Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality**. JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: https://pubmed.gov/32219362. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105

Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease.** Circulation. 2020 Mar 21. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941

Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19**. Circulation. 2020 Apr 3. PubMed: https://pubmed.gov/32243205. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164

Kaiser UB, Mirmira RG, Stewart PM. **Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists**. J Clin Endocrin Metabol, 105, May 2020, published 31 March 2020. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa148

Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension**. Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: https://pubmed.gov/32228222. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200

Patel AB, Verma A. **COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence?** JAMA. 2020 Mar 24. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812

Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19**. NEJM, March 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760. Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsr2005760?

.

Infeção por VIH e imunossupressão

Bashyam AM, Feldman SR. **Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic.** J Dermatolog Treat. 2020 Mar 19:1-2. Full-text: https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1742438

Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. **Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement**. Allergy. 2020 Mar 31. PubMed: https://pubmed.gov/32233040. Full-text: https://doi.org/10.1111/all.14302

Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. **COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants?** A call for action. Dermatol Ther. 2020 Mar 11:e13298. Full-text: https://doi.org/10.1111/dth.13298

EACS & BHIVA **Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH)**. https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html

Joob B, Wiwanitkit V. SARS-CoV-2 and HIV. J Med Virol. 2020 Mar 27. Abstract: https://pubmed.gov/32220066. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25782

U.S. Department of Health and Human Services. **Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV.** https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv

Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. **Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China** [published online ahead of print March 11, 2020]. J Med Virol. https://doi.org/10.1002/jmv.25732

Oncologia

Dholaria B, Savani BN. **How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat?** Br J Haematol. 2020 Mar 16. Full-text: https://doi.org/10.1111/bjh.16597

Francesco C, Pettke A, Michele B, Fabio P, Helleday T. **Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect.** Ann Oncol. 2020 Mar 19. pii: S0923-7534(20)36373-0. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286

Jin XH, Zheng KI, Pan KH, Xie YP, Zheng MH. COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. Lancet Haematol. 2020 Apr;7(4):e351-e352. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30074-0

Liang W, Guan W, Chen R, et al. **Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China.** Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):335-337. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6

The Lancet Oncology. **COVID-19: global consequences for oncology**. Lancet Oncol. 2020 Apr;21(4):467. PubMed: https://pubmed.gov/32240603. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30175-3

Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. **Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal.** J Natl Compr Canc Netw. 2020 Mar 20:1-4. Full-text: https://doi.org/jnccn1804COVID

Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. **Risk of COVID-19 for cancer patients.** Lancet Oncol. 2020 Mar 3. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9

Transplantação

Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. **Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside**. Am J Transplant. 2020 Mar 17. Abstract: https://pubmed.gov/32181969. Full-text: https://doi.org/10.1111/ajt.15853

Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. **Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation?** Am J Transplant. 2020 Mar 20. Abstract: https://pubmed.gov/32198834. Full-text: https://doi.org/10.1111/ajt.15874

Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al. COVID-19: **A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic.** Am J Transplant. 2020 Mar 23. Abstract: https://pubmed.gov/32202064. Full-text: https://doi.org/10.1111/ajt.15876

Diálise

Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. **Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres.** Nephrol Dial Transplant. 2020 Mar 20. pii: 5810637. Abstract: https://pubmed.gov/32196116. Full-text: https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069

Outras comorbilidades

Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. **COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!** Autoimmun Rev. 2020 Mar 20:102523. Abstract: https://pubmed.gov/32205186. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523

Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. **Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19?** Ann Rheum Dis. 2020 Mar 22. Abstract: https://pubmed.gov/32205336. Full-text: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322

.

Little P. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19**. BMJ. 2020 Mar 27;368:m1185. Abstract: https://pubmed.gov/32220865. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1185

Yao H, Chen JH, Xu YF. **Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic**. Lancet Psychiatry. 2020 Apr;7(4):e21. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30090-0

10. Pediatria, Gravidez

Este capítulo estará disponível brevemente.

Principais artigos de Pediatria

Brodin P. **Why is COVID-19 so mild in children?** Acta Paediatr. 2020 Mar 25. Abstract: https://pubmed.gov/32212348. Fulltext: https://doi.org/10.1111/apa.15271

Hong H, Wang Y, Chung HT, Chen CJ. **Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children.** Pediatr Neonatol. 2020 Mar 10. Abstract: https://pubmed.gov/32199864. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001

Ludvigsson JF. **Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults.** Acta Paediatr. 2020 Mar 23. Abstract: https://pubmed.gov/32202343. Fulltext: https://doi.org/10.1111/apa.15270

Shen K, Yang Y, Wang T, et al. **Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement.** World J Pediatr. 2020 Feb 7. Abstract: https://pubmed.gov/32034659. Fulltext: https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7

Sun D, Li H, Lu XX, et al. **Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study.** World J Pediatr. 2020 Mar 19. pii: https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4

Zeng H, Xu C, Fan J, et al. **Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia**. JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763854. Abstract: https://pubmed.gov/32215589. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861

Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. **Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China.** JAMA Pediatr. 2020 Mar 26. pii: 2763787. Abstract: https://pubmed.gov/32215598. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878

Principais artigos na gravidez

Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical **Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763853. Abstract: https://pubmed.gov/32215581. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621

.

Li Y, Zhao R, Zheng S, et al. **Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China**. Emerg Infect Dis. 2020 Jun 17;26(6). Abstract: https://pubmed.gov/32134381. Fulltext: https://doi.org/10.3201/eid2606.200287

Liu D, Li L, Wu X, et al. **Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 18:1-6. https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072

Qiao J. **What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?** Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):760-762. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2

Rasmussen SA, Jamieson DJ. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: Responding to a Rapidly Evolving Situation.** Obstet Gynecol. 2020 Mar 19. Abstract: https://pubmed.gov/32213786. Fulltext: https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003873

Schwartz DA. **An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes.** Arch Pathol Lab Med. 2020 Mar 17. https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA

Wang SS, Zhou X, Lin XG, et al. **Experience of Clinical Management for Pregnant Women and Newborns with Novel Coronavirus Pneumonia in Tongji Hospital, China**. Curr Med Sci. 2020 Mar 26. pii: 10.1007/s11596-020-2174-4. Abstract: https://pubmed.gov/32219626. Fulltext: https://doi.org/10.1007/s11596-020-2174-4

Notes

Notes

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

COVID REFERENCE

POR | 2020.2

www.CovidReference.com

Enquanto o SARS-CoV-2 parece estar controlado na China, a epidemia está-se a mover rapidamente para o Oeste. O que há poucas semanas parecia um feito impossível – impor e aplicar medidas restritas de quarentena e isolar milhões de pessoas – agora é a realidade em muitos países. Pessoas de todo o mundo terão de se adaptar e inventar novos estilos de vida no que é o evento mais desconcertante desde a Segunda Guerra Mundial.

Nos próximos meses, a COVID Reference apresentará atualizações regulares e narrará os dados científicos o mais coerente possível.

STEINHÄUSER VERLAG