

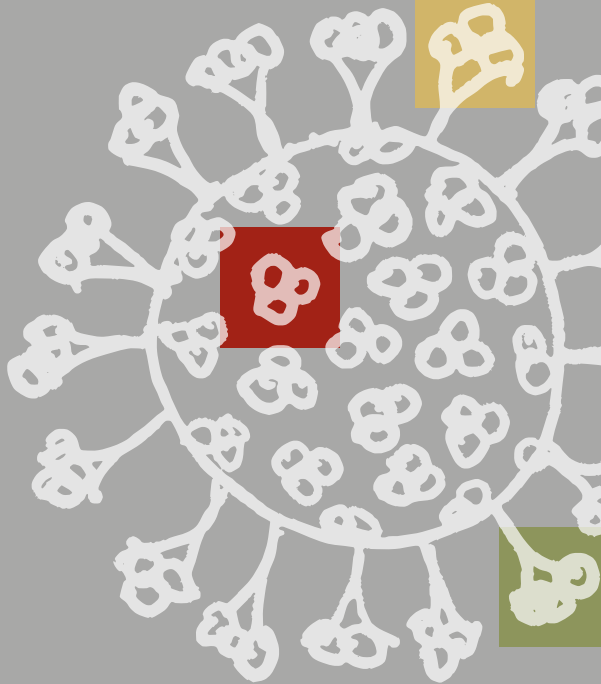


*Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann*

COVID REFERENCE

POR | 2020.1

www.CovidReference.com




STEINHAUSER
VERLAG

Bernd Sebastian Kamps

Christian Hoffmann

COVID Reference

www.CovidReference.com

Edição 2020~1

Publicado em 2 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 2020~1

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 2020.1.02 – Publicado em 2 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](#)

29 de março 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/](https://www.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

Sara Mateus Mahomed (Portuguese)

Medical student, University of Lisbon

Ulf Lüdeke (German)

Journalist, www.SardinienIntim.com

N. N. (Chinese)

Edição

Attilio Baghino

Cover editor

Rob Camp

Copy editor

Conteúdo

1. Cronologia 13
2. Epidemiologia 29
 - Transmissão 29
 - A pandemia 33
 - Outcome 38
 - Perspetiva Mundial 43
 - Referências 45
3. Imunologia do patogénio SARS-CoV-2 49
 - Anticorpos protetores 49
 - Resposta imunológica celular 50
 - Doença induzida por vacina devido ao *enhancement* de anticorpos 50
4. Diagnóstico 53
5. Apresentação clínica 55
 - Sintomas e sinais 55
 - Casos assintomáticos 61
 - Classificação clínica 62
 - Conclusão 63
 - Perspetiva 68
 - Referências 68

6. Tratamento 71
 1. Inibidores da síntese viral de RNA 73
 2. Inibidores de entrada antiviral 78
 3. Imunomoduladores e outras terapias imunológicas 82

Perspetiva 86

Referências 88
7. COVID-19 grave 97
8. Comorbilidades/Populações Especiais 99

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

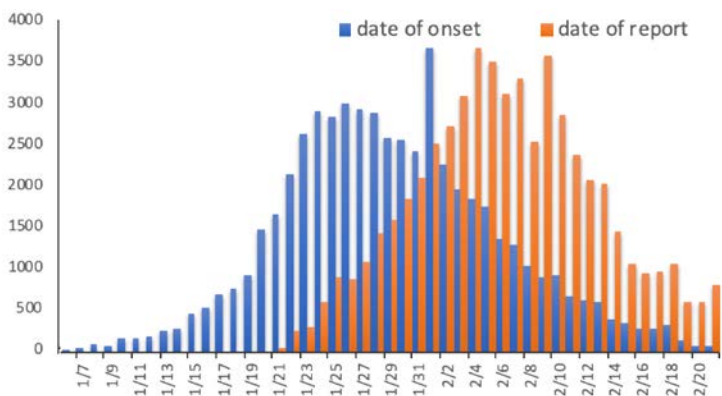


Figura 1. Casos de Covid-19 na China, janeiro / fevereiro de 2020.

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-\(covid-19\)](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.

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

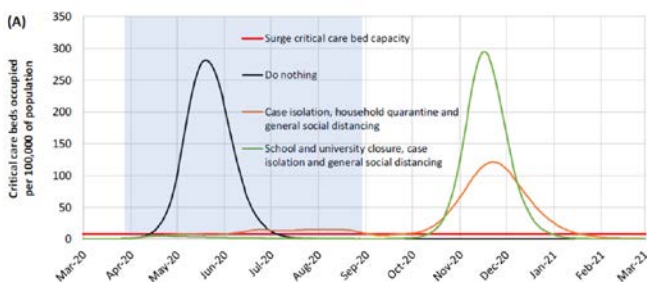


Figure 2. Impacto de intervenções não farmacológicas (NPIS) na redução da mortalidade e procura de cuidados de saúde devido à COVID-19. (de Ferguson et al.)

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 rigorosas 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 e o SNS - "*um escândalo nacional*".

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

Em Itália, 50 médicos morreram da COVID, metade deles médicos de família.

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.

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 fomitóides. (Um fomitóide é qualquer objeto inanimado que, quando contaminado ou exposto a agentes infecciosos 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 fomitóides 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

infecção (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 infecções 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 infecciosas. 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.

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%.

Lombardia e Europa

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).

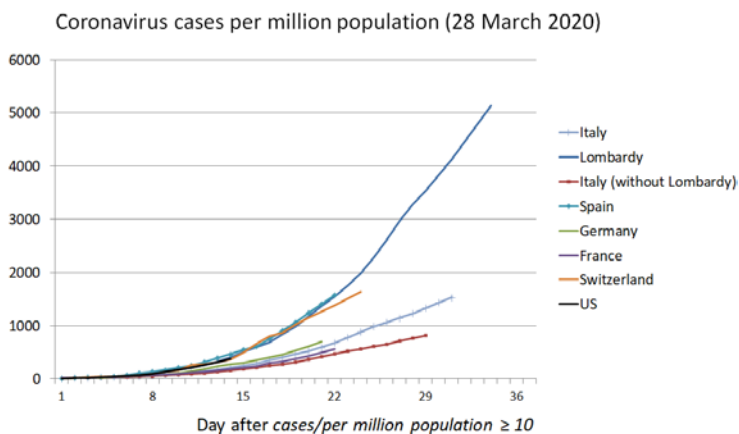


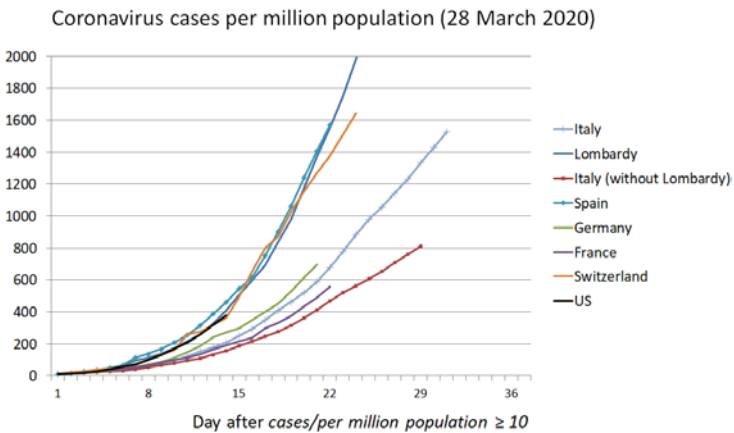
Figura 1. Casos de coronavírus (por milhão de habitantes) em Itália, Espanha, Alemanha, França e Suíça. Os dados italianos são divididos em Lombardia e sem Lombardia.

Fonte: Instituto Robert-Koch, worldetters.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

Uma edição impressa estará disponível em breve.

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.

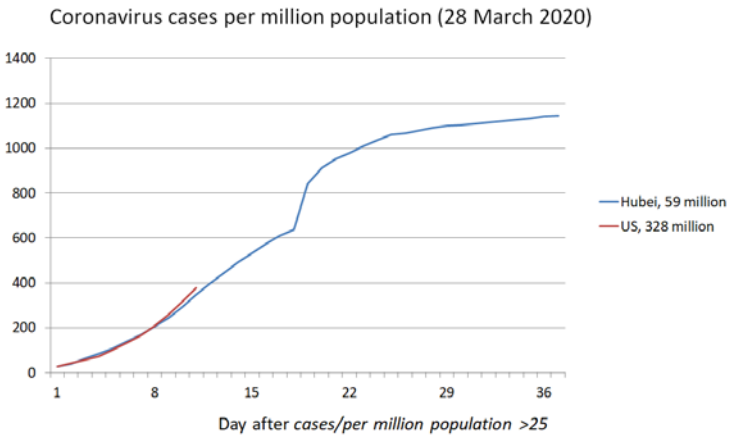


Figura 3. A epidemia dos EUA no caminho de se tornar mais mortal que a epidemia em Hubei, a província mais atingida da China.

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 infecções detetadas na África Subsaariana em mais de 1.000, com duas mortes.

Outcome

Outcome do doente

Ver o capítulo Apresentação Clínica.

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.”

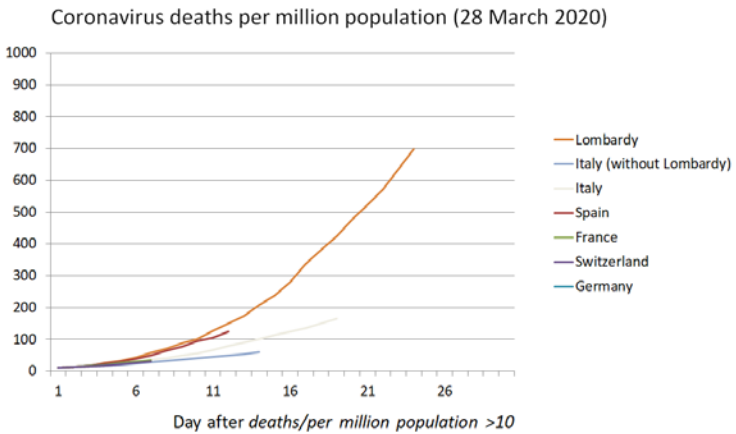


Figura 4. Mortes por coronavírus (por milhão de habitantes) em Itália, Espanha, França, Suíça e Alemanha. Os dados italianos são divididos em Lombardia e sem Lombardia.

Fonte: Instituto Robert Koch, worldometers.info, Johns Hopkins CSSE

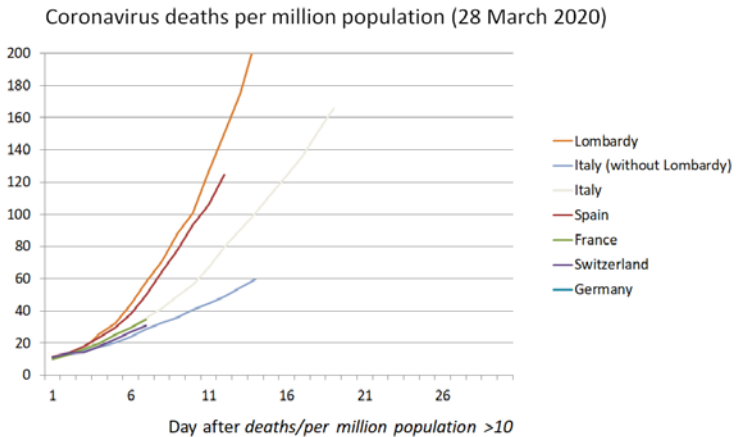


Figura 5. O mesmo que na Figura 5, mas o eixo-y cortou em 200

Uma edição impressa estará disponível em breve.

Alguns políticos consideraram seriamente a estratégia de "soltar o vírus", especulando um forte retorno sobre o investimento. Após três meses, quando todo o pandemônio 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 infecção 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 infecção por SARS-CoV-2, página 49.)

No outro extremo do espectro 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 infecções na China para a faixa de dois dígitos.

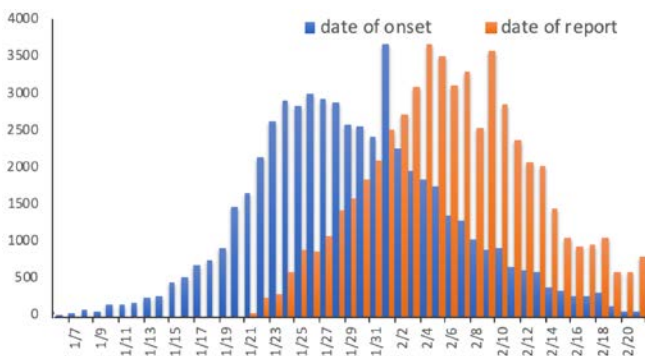


Figura 6. O surto chinês em janeiro / fevereiro de 2020. Curvas epidêmicas por início dos sintomas e data do relatório a 20 de fevereiro de 2020 para casos laboratoriais confirmados de COVID-19 para toda a China. Modificado a partir do Relatório da Missão Conjunta OMS-China sobre Doença de

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

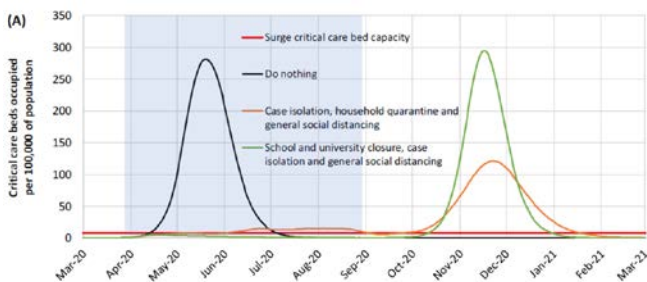
No momento da redação deste artigo, a 28 de março, a Figura 6 é a figura mais importante da epidemia. Isto prova que medidas rigorosas de contenção são capazes de conter uma epidemia de SARS-CoV-2. A figura apresenta as curvas epidemiológicas chinesas do COVID-19 de casos confirmados em laboratório, 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 entrou em contenção tarde demais.

Tabela 3. Quando devemos esperar que o número de novos casos relatados de SARS-CoV-2 diminua?

País	Implementação de Descida prevista no número de medidas de contenção novos casos notificados	
Itália	10 Março	31 Março
Espanha	14 Março	4 Abril
Alemanha	16 Março	6 Abril
França	17 Março	7 Abril
São Francisco	19 Março	9 Abril
Nova Iorque	20 Março	10 Abril
Reino Unido	23 Março	13 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 cotidiana, todos agiriam quando sentissem febre e tosse e sugeririam medidas se testemunhassem esses sintomas. Haverá testes em grande escala com rastreamento extensivo de contatos 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. Alguns epidemiologistas especulam que a “quarentena da avó” pode ser o último recurso do dilema do COVID: colocar em quarentena todas as pessoas com mais de 60 anos e aquelas com sérias condições médicas por três meses. (Nas idades mais velhas, o tempo voa, voando mais rápido a cada ano. Digam aos vossos avós que não vai demorar.) Digam aos com mais de 50 anos que fiquem em casa o mais frequentemente possível. Agora deixemos o vírus para infectar o resto da população. Depois de três meses, mais de metade da população teria anticorpos contra o SARS-CoV-2, a epidemia poderia ter acabado e a avó e o avô poderiam voltar ao mundo.

A "quarentena da avó" é a bala mágica? Poderemos saber em breve, porque alguns países são tentados a tentar tal abordagem; no entanto, a capacidade das unidades de cuidados intensivos pode ser esticada além da capacidade, mesmo com todas as pessoas acima dos 40 anos em quarentena. Enquanto isso, todas as opções estão em cima da mesa e estão a ser avaliadas. Estamos a andar sob areia movediça. Nas próximas semanas, a humanidade precisa de ser flexível, nenhuma regra é imutável, todas as regras serão viradas de cabeça para baixo. Se pudéssemos saltar três anos no futuro e ler a história do COVID-19, não acreditaríamos.

Referências

- 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). Abstract: <https://pubmed.gov/32163030>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
- Cereda D, Tirani M, Rovina 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, 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. Abstract: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32007143>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](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: Abstract: <https://pubmed.gov/32131908>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.58>
- 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). Abstract: <https://pubmed.gov/32191173>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200357>
- Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team) Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. 16 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>
- 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. Abstract: <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: Abstract: <https://pubmed.gov/32100667>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/S0950268820000424>
- 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: Abstract: <https://pubmed.gov/32112082>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>

- 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. Abstract: <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: Abstract: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** *N Engl J Med* 2020: Abstract: <https://pubmed.gov/31995857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- 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: Abstract: <https://pubmed.gov/32145466>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32179890>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287>
- Rocklöv J, Sjödin 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: Abstract: <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>
- 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). Abstract: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32099934>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001>
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- 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/abstract=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
- Wenham C, Smith J, Morgan R. **COVID-19: the gendered impacts of the outbreak**. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):846-848. Abstract: <https://pubmed.gov/32151325>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2)
- 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.
- 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-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- 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. Abstract: <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. Abstract: <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 Abstract: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32181483>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa036>

3. Imunologia do patógeno 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 patogênicas 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 pandêmico.

P. S.

A versão de rascunho atual será expandida em breve.

4. 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.

5. Apresentação clínica

Christian Hoffmann

Bernd Sebastian Kamps

Após cerca de 5 dias de tempo médio de incubação (intervalo: 2-14 dias), uma infecção 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 comorbidades.

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 infecção. 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 infeccioso (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 38,3°C; apenas 12,3% apresentavam temperatura >39°C. 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% (Definição de PAC)	18.6% (mais do que pneumonia leve)	NA	NA
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 de Controlo de Doenças, resumindo brevemente o que aconteceu na China durante as primeiras semanas e quais foram os grupos populacionais afetados.

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 >39,0°C em doentes mais velhos quando comparados com doentes mais jovens (Lian 2020).

Por outro lado, congestão nasal, diarreia, náuseas ou vômitos ocorreram apenas em pequenas percentagens. Outros sinais de infecção, 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 infecciosas com afeção respiratória que podem não ser distinguidas clinicamente.

Sintomas do trato respiratório superior, como rinorreia, congestão nasal, espirros e dor de garganta são relativamente incomuns. No entanto, alguns investigadores relataram anosmia e hiposmia como um sinal precoce (Luers 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.

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 vômitos,%	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-dímero ≥ 0.5 mg/L,%	46.6	59.6	43.2

Doentes com doença grave apresentaram alterações laboratoriais mais proeminentes (incluindo linfocitopenia e leucopenia) do que aqueles com doença não grave. Isso também foi observado num grande estudo retrospectivo de doentes hospitalizados em Wuhan, onde a contagem de linfócitos e leucócitos foi significativamente menor nos não-sobreviventes. Nesses,

também os níveis de D-dímeros, ferritina sérica, troponina I cardíaca de alta sensibilidade, lactato desidrogenase sérica e IL-6 foram claramente mais elevados em comparação aos sobreviventes (Zhou 2020). Em particular, o D-dímero parecia ter valor prognóstico. No estudo de Wuhan, todos os doentes-sobreviventes apresentaram D-dímeros baixos durante a hospitalização, ao passo que os níveis em não-sobreviventes tenderam a aumentar acentuadamente ao dia 10. Numa análise multivariada, o D-dímero $> 1 \mu\text{g/mL}$ permaneceu o único resultado laboratorial que foi significativamente associado a morte hospitalar, com um *odds ratio* de 18,4 (2,6-129, $p = 0,003$). No entanto, o D-dímero tem uma associação relatada com a mortalidade em doentes com sépsis. Muitos deles morreram de sépsis no estudo de Wuhan.

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 retrospectivo 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).

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

Embora os médicos precisem de estar cientes de casos assintomáticos (Bai 2020), a verdadeira percentagem 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, por várias semanas. 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 ser assintomáticos.

Doentes assintomáticos podem transmitir o vírus (Bai 2020, Rothe 2020). Num estudo do Norte de Itália, as cargas virais em zaragatoas nasais entre indivíduos assintomáticos e sintomáticos não diferiram significativamente, sugerindo o mesmo potencial de transmissão do vírus (Cereda 2020).

Classificação clínica

Não existe uma classificação clínica amplamente aceita 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 ($SpO_2 \leq 93\%$), valores anormais de gasimetria (PaO₂ <60 mmHg, PaCO₂ >50 mmHg)
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. Quantos permanecem assintomáticos, mas não são relatados?

Taxas de mortalidade de casos

As taxas de fatalidade dos casos (CFR) ou taxas de fatalidade de infecções (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 infecções assintomáticas ou subclínicas e vários enviesamentos, incluindo viés na detecção, seleção ou notificação (Niforatos 2020).

Não é considerado apropriado dividir, apenas, o número de mortes pelo número total de casos confirmados (28 de março em Itália: 10,8%, Espanha 8,2%, Coreia do Sul 1,5%, Alemanha 0,8%). Provavelmente, isto reflete apenas as políticas (e capacidades) de teste num país. Além disso, as taxas de mortalidade refletem apenas o que aconteceu nas 2-3 semanas antes. No grande estudo

retrospectivo de Wuhan, o tempo entre o início da doença e a 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 crônicas (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).

Novamente, os dados mais válidos parecem vir da *Diamond Princess*. A 19 de março, o número total de infetados chegou a 712, e 9 doentes faleceram, levando a uma CFR de 1,3%. No entanto, essa taxa ainda pode aumentar, pois pelo menos 14 doentes estavam em estado grave (Moriarty 2020). Se todos os doentes críticos no último acompanhamento morrerem, isso resultaria numa CFR de 3,2%. Por outro lado, cerca de 75% dos doentes da *Diamond Princess* tinham 60 anos ou mais, muitos deles na faixa dos oitenta anos, sugerindo que o risco na 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 infecções 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).

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 coorte retrospectiva 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 (OR 1,06, IC 95% 1,03-1,08, $p < 0,001$), sexo masculino (OR 3,68, IC 95% 1,75-7,75, $p = 0,001$) e presença de hipertensão arterial (OR 2,71, IC 95% 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).

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
Cardiopatía 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. No entanto, 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).

São necessárias mais pesquisas sobre o efeito deletério das comorbilidades, especialmente no que diz respeito ao sistema renina-angiotensina (SRA). 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.

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 infecções 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 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.
- 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.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32215613>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32142651>. Fulltext: <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. PMID: 31986264.
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb 25:S2214-109X(20)30068-1. PMID: 32109372.

- 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.
- 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.
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32211844>. Fulltext: <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.
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32192856>. Fulltext: <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.
- Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *MedRxiv* 2020, preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>.
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Infographic* March 17, 2020
- Luers JC, Klusmann JP, Guntinas-Lichius O. [The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?] *Laryngorhinotologie*. 2020 Mar 26. Abstract: <https://pubmed.gov/32215896>. Fulltext: <https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>
- 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, 200:e45-e67.
- 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).
- 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).
- 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. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3external%20icon)

- Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. Covid-19 fatality is likely overestimated. *BMJ* 2020 Mar 20;368: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.
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32053470>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32192580>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6)
- 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.
- 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.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Osamah A, Gu J, Fan Y, Zheng C. (2020) Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 24 February 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4). (Accessed 27 February 2020)
- Shi Y, Yu X, Zhao H, et al. 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.
- 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.
- 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.
- 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 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.
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32171076>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

6. Tratamento

Christian Hoffmann

O número de pessoas infectadas 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 aumentará para 508 (244 recrutamentos). 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 decepcionantes 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).

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. O lopinavir 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 retrospectivo com 280 casos em que o início precoce de lopinavir/r e/ou ribavirina mostrou alguns benefícios (Wu 2020).

Há também comunicados de imprensa sobre os efeitos antivirais do darunavir em cultura (PR 2020). O darunavir é outro inibidor de protease que 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 infecção pelo HIV-1.” Não obstante, um grande estudo (CQ4COV19) com 3.040 participantes foi iniciado a 18 de março em Espanha para o darunavir. Doentes com sintomas leves são tratados com darunavir/ritonavir e cloroquina imediatamente após um teste positivo de SARS-CoV-2.

Tanto o lopinavir como o darunavir devem ser impulsionados por fármacos potenciadores para alcançar os níveis adequados; isto geralmente é feito com o ritonavir, que apresenta um alto risco de interações medicamentosas. Inúmeros estudos sobre os dois IPs do VIH (e outros IPs de investigação) foram iniciados, alguns deles combinados com outros agentes.

Espera-se que a caracterização farmacocinética publicada recentemente da estrutura cristalina da principal protease 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®).

Ribavirina

A ribavirina é um análogo da guanosina e um inibidor da síntese de RNA que foi usado por muitos anos para a infecção 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 ribavirina 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 planejados, mas ainda não estão oficialmente registrados.

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 registrada 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).

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 infecção 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 msec 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 espectro, aprovado como inibidor de fusão de membranas na Rússia e na China para a profilaxia e tratamento da gripe. As *guidelines* chinesas recomendam o umifenovir 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 retrospectivo 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 infecções 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). Imunossuppressores, 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 retrospectivo 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 retrospectivo 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 ($\leq 0,5\text{-}1$ 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 retrospectivo 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 decepcionantes. 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 “*Guidelines* 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.

Pre vemos 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://epidemiology.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 durante 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 órgão 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. Abstract: <https://pubmed.gov/29511076>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/28177862>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/31925415>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32179150>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/30012113>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32187464>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32167489>. Fulltext: <https://doi.org/138003>
- 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 Abstract: <https://pubmed.gov/14660806>. Fulltext:
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017 Jul;39(5):529-539. Abstract: <https://pubmed.gov/28466096>. Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>

- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32007143>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](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 glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest*. 2006 Jun;129(6):1441-52. Abstract: <https://pubmed.gov/16778260>. Fulltext:
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32194944>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/14985565>. Fulltext:
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/27892925>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/29524445>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32171872>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32119961>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/24013700>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32074550>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32205204>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32109013>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32211771>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa321>
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020 Mar 4. Abstract: <https://pubmed.gov/32129518>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32215613>. Fulltext: <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. *bioRxiv*. 2020.
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32142651>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32004427>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32109372>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](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. Abstract: <https://pubmed.gov/22496216>. Fulltext: <https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12>
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32056407>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32118639>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32173576>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/25030060>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32192578>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32022370>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/31774950>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/25278221>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](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. Abstract: <https://pubmed.gov/30240813>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32032529>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](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. Abstract: <https://pubmed.gov/32043983>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](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. Abstract: <https://pubmed.gov/14592603>. Fulltext:
- Sayburn A. Covid-19: trials of four potential treatments to generate "robust data" of what works. *BMJ.* 2020 Mar 24;368:m1206. Abstract: <https://pubmed.gov/32209549>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/25900158>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32122468>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
- Shanmugaraj B, Siriwananon 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32134278>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/28659436>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/31924756>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32219428>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32097670>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32113509>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](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. Abstract: <https://pubmed.gov/16968120>. Fulltext:
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32164092>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32217555>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>
- Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020 Mar 5;177:104762. Abstract: <https://pubmed.gov/32147496>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005 Aug 22;2:69. Abstract: <https://pubmed.gov/16115318>. Fulltext:
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32020029>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32037389>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32167524>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32205092>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32220033>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/23208422>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32150618>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32125362>. Fulltext: <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. Abstract: <https://pubmed.gov/32198291>. Fulltext: <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.
- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1212-7>

- 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. Abstract: <https://pubmed.gov/26365771>. Fulltext: [https://doi.org/S1201-9712\(15\)00215-5](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. Abstract: <https://pubmed.gov/32035018>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)

7. 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>

Admissão 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.
 Fulltext: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20227>

Gestão de doentes críticos

Excelente atualização detalhada para anestesiolegistas e intensivistas:

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. pii: 10.1007/s00101-020-00760-3.
 Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00760-3>

Breves recomendações, feitas pela Campanha Sobreviver à Sepsis

Poston JT, Patel BK, Davis AM. **Management of Critically Ill Adults With COVID-19**. JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763879.
 Fulltext: <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 e segurança do operador

- Orser BA. **Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients.** *Anesth Analg.* 2020 Mar 23. Abstract: <https://pubmed.gov/32209810>. Fulltext: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004803>
- Luo M, Cao S, Wei L, et al. **Precautions for Intubating Patients with COVID-19.** *Anesthesiology.* 2020 Mar 19. Abstract: <https://pubmed.gov/32195703>. Fulltext: <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. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](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>. Fulltext: [https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20229](https://doi.org/Swiss%20Med%20Wkly.%2020;150:w20229)

Doentes no serviço 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>. Fulltext: <https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167>

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>. Fulltext: <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>

8. Comorbilidades/Populações Especiais

Os seguintes tópicos serão expandidos em edições futuras. Por enquanto, clique nas hiperligações para ler os seguintes artigos.

Doenças Cardiovasculares

- Patel AB, Verma A. **COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence?** JAMA. 2020 Mar 24. pii: 2763803. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease.** Circulation. 2020 Mar 21. Fulltext: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>

Infeção por VIH e imunossupressão

- 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>
- EACS & BHIVA **Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH).** <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>
- Bashyam AM, Feldman SR. **Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic.** J Dermatolog Treat. 2020 Mar 19:1-2. Fulltext: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1742438>
- 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. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/dth.13298>

Oncologia

- 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. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286>
- 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. Fulltext: <https://doi.org/jnccn1804COVID>
- 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. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/bjh.16597>

Uma edição impressa estará disponível em breve.

- Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. **Risk of COVID-19 for cancer patients.** Lancet Oncol. 2020 Mar 3. pii: S1470-2045(20)30150-9. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)
- 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. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)

Transplantação

- 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>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15876>
- 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>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15874>
- 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>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15853>

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>. Fulltext: <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>. Fulltext: <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. pii: annrhumdis-2020-217322. Abstract: <https://pubmed.gov/32205336>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/annrhumdis-2020-217322>

Pediatria

- 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. pii: 10.1007/s12519-020-00343-7. 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: 10.1007/s12519-020-00354-4
- 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>
- 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. pii: S1875-9572(20)30026-7. Abstract: <https://pubmed.gov/32199864>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>
- 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>

Gravidez

- 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>
- Qiao J. **What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?** *Lancet.* 2020 Mar 7;395(10226):760-762.
- 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>
- 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>

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>

Notes

Notes

Notes

Notes

Notes

Notes



*Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann*

COVID REFERENCE

POR | 2020.1

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.